Этот доклад отражает согласованные взгляды международной группы экспертов и не обязательно представляет решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
СЕРИЯ ТЕХНИЧЕСКИХ ДОКЛАДОВ
№ 402

ГЕНЕТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА

Доклад Научной группы ВОЗ

Выпущено издательством «Медицина» по поручению Министерства здравоохранения Союза Советских Социалистических Республик, которому ВОЗ вверила выпуск данного издания на русском языке

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЖЕНЕВА

1970

Всемирная организация здравоохранения, 1969

На публикации Всемирной организации здравоохранения распространяются положения протокола № 2 Всемирной конвенции об охране авторских прав. Тем не менее правительственные органы, научные или профессиональные общества могут перепечатывать данные, делать выдержки или воспроизводить иллюстрации из них без специального на то разрешения Всемирной организации здравоохранения.

Заявления о разрешении на перепечатку или перевод публикаций ВОЗ *in toto* следует направлять в Отдел публикаций и справочных служб Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария. Всемирная организация здравоохранения охотно удовлетворяет такие просьбы.

Обозначения, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы ни в коем случае не выражают мнение Генерального директора Всемирной организации здравоохранения о юридическом статусе какой-либо страны или территории, ее правительстве или о ее государственных границах.

Упоминание некоторых компаний или продукции отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими, не упомянутыми в тексте, или рекомендует их к использованию. Как правило, патентованные наименования выделяются начальными прописными буквами.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение 5
2. Структурные и регуляторные гены иммуноглобулинов . . . 9
3. Филогенез и онтогенез иммунитета 16
4. Генетический контроль иммунного ответа к специфическим антигенам 22
5. Заболевания с первичной иммунологической недостаточностью 33
6. Генетическая предрасположенность к возникновению лимфопролиферативных заболеваний 44
7. Генетика аллергических заболеваний 46
8. Аутоиммунные заболевания 46
9. Генетический контроль системы комплемента 51
10. Генетические основы устойчивости к действию инфекционных агентов 54
11. Выводы и рекомендации 62

НАУЧНАЯ ГРУППА ВОЗ ПО ГЕНЕТИКЕ ИММУННОГО ОТВЕТА

Женева, 2—7 октября 1967 г.

Члены Комитета:

Д-р A. C. Allison, руководитель отдела клеточной патологии, клинические лаборатории научно-исследовательского центра, Национальный институт медицинских исследований, Лондон, Англия *(докладчик)*.

Д-р B. A. Askonas. Национальный институт медицинских исследований, Лондон, Англия.

Д-р B. Benacerraf, профессор кафедры патологии, медицинский центр Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США *(заместитель председателя)*.

Д-р Ceppellini, профессор кафедры медицинской генетики, Туринский университет, Италия*.

Д-р R. A. Good, профессор кафедры педиатрии и микробиологии, Миннесотский университет, Миннеаполис, штат Миннесота, США.

Д-р E. S. Lennox, Солковский институт биологических исследований, Сан-Диего, штат Калифорния, США *(председатель)*.

Д-р H. O. McDevitt, ассистент профессора медицинской кафедры, медицинская школа Стенфордского университета, Пало Альто, штат Калифорния, США *(докладчик)*.

Д-р P. C. Незлин, Институт молекулярной биологии АН СССР, Москва, СССР.

Д-р M. Seligmann, профессор-агреже медицинского факультета, лаборатория иммунохимии, Больница Сан-Луи, Париж, Франция.

Секретариат:

Д-р H. C. Ebbing, исполняющий обязанности руководителя секции генетики человека, ВОЗ *(секретарь)*.

Д-р H. H. Fudenberg, профессор кафедры терапии, директор секции гематологии и иммунологии, медицинская школа Калифорнийского университета, Сан-Франциско, штат Калифорния, США *(консультант)*.

Д-р A. H. Климов, директор отдела медико-биологических наук, ВОЗ.

Д-р Z. Trnka, врач, секция иммунологии, ВОЗ *(секретарь)*.

---

* Д-р Ceppellini смог присутствовать на совещании только два дня.

ГЕНЕТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА

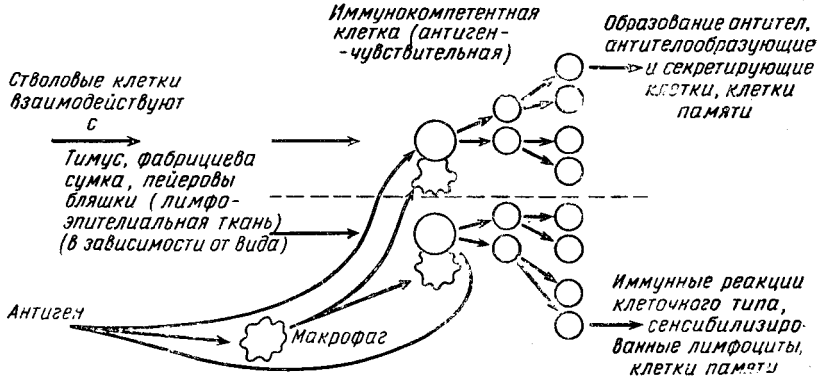
Доклад Научной группы ВОЗ

Научная группа ВОЗ по генетике иммунного ответа заседала в Женеве со 2 по 7 октября 1967 г. Совещание открыл д-р А. Н. Климов, директор отдела медико-биологических наук, который приветствовал участников заседания от имени Генерального директора. Д-р E. S. Lennox был избран председателем, д-р B. Benacerraf — заместителем председателя, д-р A. C. Allison и д-р H. O. McDevitt — докладчиками.

1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящий доклад содержит обзор современных знаний о генетических факторах, контролирующих иммунный ответ. В нем затрагиваются области, в которых иммунология и генетика взаимно перекрывают и дополняют друг друга. Другие научные дисциплины также вносят существенную информацию. Так, необходимыми элементами иммунного ответа являются деление клеток и синтез белка, и любые факторы,

РИС. 1. КЛЕТКИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



влияющие на эти процессы, будут изменять течение иммунных реакций. Однако такого рода общее влияние не обсуждается в настоящем докладе, посвященном главным образом факторам, имеющим непосредственное отношение к иммунным процессам, которые сами по себе очень сложны.

Индуктором иммунных реакций животного являются экзогенные или эндогенные антигены, попавшие в лимфоидную ткань. Иммунный ответ характеризуется появлением либо клеток, синтезирующих и секретирующих антитела, либо клеток, которые могут участвовать в иммунных реакциях клеточного типа, специфичных в отношении антигена-индуктора. Так как все это требует взаимодействия клеток нескольких различных типов, каждый из которых подвергается соответствующим этапам дифференцировки, чтобы сыграть свою роль в ходе иммунного ответа, то мы вправе ожидать, что весь этот процесс находится под контролем многих генов. Этапы иммунного ответа схематически изображены на рис. 1.

На какой стадии процесса стволовые клетки становятся чувствительными к действию антигена? Как показано на рис. 1, это происходит после их взаимодействия с лимфоэпителиальной тканью, такой, как тимус. В результате этого взаимодействия клетка становится иммунокомпетентной, т. е. способной реагировать на антиген иммунным ответом. К тому времени, когда клетка становится иммунокомпетентной, она, вероятно, уже способна образовывать антитело только одной специфичности. Поэтому следует предположить, что процесс созревания может блокироваться на одном или на нескольких этапах.

В момент попадания антигена в организм важное значение имеют два типа клеток. Первый тип — это одна или несколько форм иммунокомпетентной клетки, которая реагирует на антиген и превращается в антителообразующую плазматическую клетку или сенсибилизированный лимфоцит; второй тип — это макрофаг, который по крайней мере в некоторых случаях поставляет антиген в соответствующей форме в иммунокомпетентную клетку. Нормальное функционирование клеток обоих типов приводит к пролиферации антителообразующих плазматических клеток или сенсибилизированных лимфоцитов.

Кроме того, на определенном этапе образуются клетки памяти, необходимые для повторных реакций в будущем. Так как осуществление даже этой ограниченной части иммунного ответа происходит при участии многих функциональных этапов, то и генетический контроль здесь должен быть сложным.

На некоторых этапах, протекающих с участием антигена, способность отдельных клеток выполнять свою роль может зависеть от очень специфичных свойств антигенов. Если, например, иммунокомпетентная клетка способна вырабатывать антитело с определенным активным центром, то она может быть индуцирована только данной антигенной детерминантой или детерминантами со сходной специфичностью. Другие этапы могут не зависеть от специфического характера антигенов или от столь тонких различий между ними.

В активном процессе синтеза и секреции специфического иммуноглобулина антителообразующей клеткой должны принимать участие несколько различных типов генов. Так, существуют структурные гены для легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов, гены, контролирующие образование ферментов, присоединяющих к тяжелым цепям полисахаридный компонент, и, возможно, другие гены, связанные с секрецией клеткой целых молекул иммуноглобулинов. Кроме того, имеются, вероятно, гены-регуляторы, которые контролируют проявление структурных генов.

Какого рода нарушения можно ожидать на этом уровне и насколько они специфичны по отношению к специфическим антигенным детерминантам? Вероятно, блокада процессов секреции и присоединения полисахаридного компонента мало или вообще не отразится на такой специфичности С другой стороны, мутации структурных генов полипептидных цепей иммуноглобулинов будут более или менее близко затрагивать антигенную специфичность в зависимости от природы и точного расположения изменений в цепях.

Кроме того, при взаимодействии антигена с иммунокомпетентными клетками через посредство макрофагов важное значение имеют, по-видимому, поверхностные свойства обоих типов клеток и поэтому гены, контролирующие эти свойства, могут также участвовать в иммунном ответе. Как правило, нарушения на этом уровне будут не столь специфичны как сами антитела, но все же определенная степень специфичности по отношению к антигену, вероятно, будет наблюдаться.

В настоящем докладе представлены данные о генетических компонентах этих различных систем. При анализе этих данных сделана попытка отнести генетические нарушения к отдельным клеткам (как указано на рис. 1) и там, где это было возможно, к функциональным блокам в пределах клеток. Сделать это трудно, однако можно выдвинуть критерии, помогающие локализовать проявления гена в отдельных типах клеток. Такие критерии могут быть использованы в некоторых экспериментах с животными.

Основное внимание в Комитете экспертов было уделено обсуждению результатов экспериментов, которые можно выполнить на животных, с известным генетическим фоном в широком спектре выбранных условий. Но, кроме этого, сделана попытка увязать полученную таким путем информацию с тем, что известно об иммунных реакциях у человека и о заболеваниях, характеризующихся иммунологической недостаточностью. Очень важно установить генетические и биохимические основы этих заболеваний, что позволило бы разработать их рациональную классификацию, расширило понимание патогенеза и, вероятно, в некоторых случаях дало бы возможность проводить специфическую заместительную терапию (вводя, например, гормон тимуса). Первым этапом анализа заболеваний с иммунологической недостаточностью является классификация форм, в которых они могут проявляться, а также воспроизводимая оценка структурных и функциональных нарушений. К сожалению, имеющиеся в настоящее время сведения противоречивы и сравнивать данные, полученные в разных лабораториях, иногда просто невозможно. Группа попыталась сформулировать классификацию, которую можно использовать в экспериментах, и определить способ, с помощью которого можно воспроизвести оценку нарушений.

Изучение аутоиммунитета и лимфопролиферативных заболеваний у экспериментальных животных показало, что они находятся под сильным влиянием генотипа. Иллюстрацией этой точки зрения являются хорошо известные примеры аутоиммунного заболевания у мышей линии NZB и плазмоклеточные опухоли у мышей линии BALB/c. К сожалению, значительно меньше известно о генетической основе этих заболеваний у человека, хотя в пользу этого говорят частые случаи таких заболеваний в отдельных семьях. То же самое можно сказать об аллергических состояниях, в том числе тех, которые объединяются термином атопия.

Так как некоторые реакции специфической иммунной системы протекают в связи с системой комплемента, то в докладе описываются генетически контролируемые нарушения и этой системы.

Термин «иммунитет» очень часто используется в более широком смысле, охватывающем все формы устойчивости к инфекции. Некоторые типы генетически контролируемой устойчивости к инфекции не зависят от клеток иммунной системы (например, серповидноклеточный гемоглобин при малярии). В других случаях устойчивость связана с нейтрофильными лейкоцитами или макрофагами, по-видимому, без появления

специфических антител или сенсибилизированных клеток. В докладе приведено краткое обсуждение, касающееся наследственных факторов, которые повышают или снижают чувствительность к заболеванию, и связи этих факторов с приобретенным иммунитетом.

2. СТРУКТУРНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

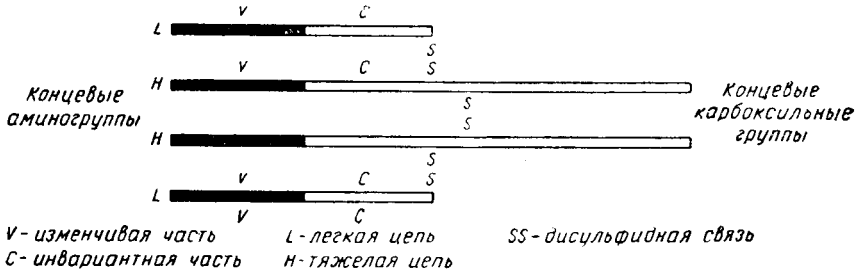
Молекулы антител вследствие сочетания в них столь противоположных свойств, как постоянство одних признаков и изменчивость других, являются особенно трудной проблемой для генетика. Возможно, что анализ происхождения как постоянства, так и изменчивости молекул иммуноглобулина (Ig) прольет свет на необычные или до сих пор неизвестные генетические механизмы.

Число различных молекул антител чрезвычайно велико и даже в том случае, когда антигеном является простой гаптен, спектр антител по сродству с антигеном очень велик. Несмотря на столь большое разнообразие активных центров антител, молекулы различных антител весьма схожи по своей структуре, физическим и антигенным свойствам. Ключом к пониманию этих противоречивых свойств являются данные о структуре молекул антитела, а эти структурные свойства в свою очередь позволяют предположить возможные генетические механизмы их контроля.

В настоящее время известно, что иммуноглобулины состоят из двух различных типов полипептидных субъединиц — легких цепей и тяжелых цепей, соединенных между собой дисульфидными связями (Cohen a. Porter, 1964; Edelman a. Gally, 1964). Поскольку ранее невозможно было выделить в чистом виде молекулы антител одного молекулярного типа для установления структурных основ их изменчивости, то источником гомогенных молекул иммуноглобулинов и их субъединиц явились миеломные белки и белки Бенс-Джонса, представляющие собой продукты клонов, возникших из одной плазматической клетки. Серологические реакции с этими миеломными белками дали возможность различать среди популяции иммуноглобулинов несколько типов легких и тяжелых цепей, отличающихся по своим антигенным свойствам.

После недавних исследований аминокислотной последовательности и пептидных карт нескольких легких цепей стало ясно, что каждая из них является уникальным полипептидом, который состоит из постоянной, инвариантной половины (С),

РИС. 2. СХЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ ИММУНОГЛОБУЛИНА



характеризующей тип цепи и переходящей в другую, вариабельную или изменчивую половину (V), которая отличается у разных белков Бенс-Джонса. Тяжелые цепи точно так же состоят из вариабельной и постоянной части, причем вариабельная часть охватывает лишь около четверти от общей длины цепи, а не половину (рис. 2). По-видимому, различия в аминокислотной последовательности вариабельных частей легких и тяжелых цепей определяют различия между антителами.

Работы последних лет рассматриваются в нескольких обзорах (Lennox a. Cohn, 1967; Cohen a. Milstein, 1967; Oudin, 1966; Ceppellini, 1967) и поэтому здесь будут затронуты только некоторые аспекты структуры иммуноглобулина. Так как субъединица любого класса состоит из вариабельной и постоянной части и поскольку методы, используемые для их характеристики, совершенно различны, то их свойства и генетический контроль рассматриваются раздельно.

2.1 Постоянные области

Для характеристики постоянных частей легких и тяжелых цепей используются два подхода: применение серологических методов и установление первичной структуры путем определения аминокислотной последовательности и сопоставления пептидных карт.

2.1.1 *Классы и подклассы*

Принадлежность постоянных областей к конкретным классам и подклассам основана на идентификации их антигенных детерминант при помощи стандартных сывороток, полученных при иммунизации гетерологичных видов животных.

Перекрестные реакции между классами отсутствуют. У подклассов некоторые антигенные детерминанты являются общими.

Серологические различия между классами и подклассами могут зависеть от особенностей, имеющихся в наличии сывороток, и могут поэтому не соответствовать структурным различиям. Во всяком случае полипептидные цепи весьма сходны и, вероятно, контролируются генами, возникшими путем дупликаций от общего гена-предшественника. По-видимому, классы возникли эволюционно раньше, а подклассы — позднее. Соответствующее сравнение станет возможным после анализа первичной структуры полипептидов разных классов и подклассов.

Основную часть иммуноглобулинов сыворотки человека составляют следующие классы и подклассы.

1) *Легкие цепи: x,* λ; каждая имеет подклассы.

2) *Тяжелые цепи:* α, μ, γ, δ и ε. Известно не менее двух подклассов α-цепей и четырех подклассов γ-цепей. У большинства изученных видов млекопитающих (например, кролика, мыши и морской свинки) обнаружены α-, μ- и γ-цепи. Подгруппы γ-цепей обнаружены у других видов животных и лучше всего охарактеризованы у мыши, которая является единственным, кроме человека, видом, обладающим миеломными белками, с помощью которых можно идентифицировать подклассы.

2.1.2 *Полиморфизм постоянных областей (аллотипы)*

Небольшие внутривидовые индивидуальные различия в строении субъединиц данного класса устанавливаются при помощи антисывороток, получаемых обычно путем иммунизации животных того же вида (Oudin, 1966; Kelus a. Gell, 1967). Эти различия в пределах субъединиц данного класса ведут себя как аллели при генетических скрещиваниях и обусловлены небольшими различиями в аминокислотной последовательности постоянной части этой субъединицы. Так, в случае легких цепей человека типа κ замена лейцина на валин определяет антигенные различия. Аллотипические различия известны для иммуноглобулинов человека (Mårtensson, 1966), кролика (Oudin, 1966; Kelus a. Gell, 1967) и мыши (Lieberman a. Potter, 1966).

2.1.3 *Генетический контроль постоянных областей*

В сыворотке каждого индивидуума имеются субъединицы молекул иммуноглобулинов всех классов и подклассов, характерных для данного вида. Таким образом, каждая субъ-

единица контролируется отдельным геном (цистроном). Полиморфные формы (аллотипы) каждого класса или подкласса представлены в единственном числе или двойном, и поэтому их можно рассматривать как аллельные формы генов, кодирующих каждую постоянную область. Генетические исследования показали, что гены постоянных областей тяжелых цепей очень тесно сцеплены друг с другом, так что кроссинговер между ними чрезвычайно редок. Обнаружено также, что генные комплексы в пределах данной популяции стабильны (Herzenberg et al., 1965; Natvig et al., 1967). Однако Natvig и др. (1967) при анализе двух семей с необычным сочетанием генов обнаружили рекомбинацию аллотипических маркеров, принадлежащих к различным IgG-цистронам. Гены постоянных областей легких цепей также, вероятно, тесно сцеплены друг с другом, но не сцеплены с генами тяжелых цепей (Mårtensson, 1966; Lennox a. Cohn, 1967).

2.2 Вариабельные области

Гетерогенность первичной структуры вариабельной области является отражением гетерогенности лимфоидных клеток, образующих иммуноглобулины, и, вероятно, различий в активных центрах антител с различными специфичностями. Эту вариабельность можно установить несколькими путями:

а) по многообразию антигенов, способных вызывать иммунную реакцию и образование молекул Ig с различными константами связывания для каждого антигена;

б) в результате серологического определения различий в структуре, локализованных в пределах вариабельной части молекул Ig, содержащих антигенсвязывающий участок (идиотипическая специфичность). Антитела, индуцированные у отдельных кроликов к специфическим антигенам, таким, как *Proteus,* обладают удивительной антигенной индивидуальностью, различной для каждого кролика и распознающейся как новая антигенная детерминанта другими кроликами (Oudin, 1966; Gell a. Kelus, 1967). Кроме того, миеломные белки различных больных обладают индивидуальной (идиотипической) специфичностью;

в) по наблюдаемой вариабельности аминокислотной последовательности легких и тяжелых цепей в пределах класса, установленной главным образом при изучении миеломных белков.

Наличие значительного числа вариабельных областей заставляет предполагать существование специальных генетиче-

ских контролирующих механизмов. Выбор механизма связан с рассмотрением следующих вопросов:

1) является ли ген для каждого варианта стабильным в ряду поколений или же изменчивость накапливается при соматических процессах и

2) кодируются ли вариабельные и постоянные области каждой субъединицы одним и тем же цистроном на всех стадиях дифференцировки антигенчувствительных клеток.

В ряде последних работ, в которых рассматриваются предпочитаемые модели, причины предпочтения той или другой модели не приводятся (Whitehouse, 1967; Smithies, 1967; Lennox a. Cohn, 1967; Ceppellini, 1967).

И хотя до сих пор дискутируется правильность наследственных (Germ line) или соматических моделей, тем не менее предпочтение в настоящее время отдается соматическим моделям.

Согласно этим моделям, ограниченное число передающихся по наследству генов является источником очень большого числа генов в антигенчувствительных клетках.

Можно себе представить два типа соматического механизма, индуцирующего разнообразие. Согласно первому, каждое основание вариабельной области подвергается случайным изменениям, а согласно второму, изменения возникают только в определенных ограниченных участках вариабельной области. В первом случае многие изменения будут бесполезны и должны элиминироваться отбором, направленным против клеток, в которых эти изменения возникли. Если же изменения возникают только в определенных участках вариабельной области, то в таком отборе нет необходимости. Для механизмов обоего типа предложены конкретные модели.

Доказательств того, что H-цепи состоят более чем из одной полипептидной цепи, нет и, по-видимому, они синтезируются как одна цепь. До сих пор остается неясным, контролируется ли одним и тем же геном вариабельная (V) и постоянная (C) области. Однако имеются некоторые данные хотя бы в отношении H-цепи кролика, что V и C контролируются разными генами (v и c) в период, предшествующий окончательной дифференцировке клетки, и что может иметь место транслокация v и c генов. Это предположение вытекает из парадоксальных свойств тяжелых цепей кролика. Как уже указывалось выше, гены, контролирующие C-терминальные постоянные области α-, γ- и μ-цепей, должны быть разными цистронами, так как все типы цепей присутствуют в сыворот-

ке каждого индивида. В то же время аллотипические маркеры обнаружены в Fab-части молекулы и аллотипы ведут себя как аллели при генетических скрещиваниях, т. е. данный индивид содержит только один или два аллотипа. Наконец, у данного кролика все 3 класса тяжелых цепей (α, γ и μ) имеют на своих N-концевых частях один и тот же набор аллотипических маркеров (Oudin, 1966).

2.3 Регуляция проявления гена

До сих пор мы рассматривали структурные гены, которые определяют аминокислотную последовательность цепей Ig. Но кроме этого, должны существовать гены-регуляторы, контролирующие проявление генетической информации в клетке или контролирующие процессы рекомбинации в стволовых клетках. Проявление информации в дифференцированной, образующей Ig клетке, ограничивается одним вариантом тяжелой и одним вариантом легкой цепи и одной из аллельных специфичностей каждого цистрона. Доказательством этого служат: *а)* результаты исследования миеломных белков, образуемых плазмоклеточными опухолями, которые являются продуктом одного клона клеток; *б)* окрашивание отдельных клеток флюоресцирующими антисыворотками, специфичными в отношении данного класса Ig или данной аллотипической специфичности; *в)* результаты исследований, которые наводят на мысль, что одна клетка обычно образует антитела одной специфичности. По-видимому, это является общим правилом, хотя и известны некоторые исключения, т. е. одна клетка, образующая антитела двух специфичностей (Lennox a. Cohn, 1967).

Для многих типов клеток ограничения в проявлении генов обычное явление в период развития и дифференцировки, но аллельное исключение (проявление того или другого аллеля в гетерозиготе) до сих пор не наблюдалось и является уникальным для клеток, образующих Ig. Например, при серповидноклеточности в каждой клетке у гетерозигот проявляются оба аллеля.

Стволовые клетки должны быть на определенной стадии мультипотентными, и остается нерешенным важный вопрос, когда потенции клетки ограничиваются — до или после того, как клетка приобретает способность распознавать антиген.

Вообще нормальное проявление структурных генов в клетках, образующих Ig, приводит к более или менее сбалансированному образованию легких и тяжелых цепей и к обра-

зованию целых молекул. Однако среди опухолевых плазматических клеток часто встречаются нарушения структурных или регуляторных генов, приводящие к изменению нормального соотношения синтеза субъединиц. Например, проявление структурных генов тяжелых цепей может быть частично или полностью подавлено, что приводит к секреции избытка легких цепей или исключительно легких цепей и вызывает протеинурию Бенс-Джонса (Askonas a. Williamson, 1967). Подавление синтеза легких цепей не вызывает появления в крови целых тяжелых цепей. Это можно объяснить свойством свободных тяжелых цепей образовывать комплексы, которые не освобождаются из клеток. Материал, выделяющийся при так называемой болезни тяжелых цепей, является только частью тяжелой цепи.

Нарушения структурных генов или генов, определяющих вторичные факторы, такие, как присоединение полисахарида, вероятно, обусловливают трудности в сборке или секреции молекул Ig. Так, существуют плазмоклеточные опухоли, секретирующие неполный иммуноглобулин, т. е. половины молекул, состоящие из одной легкой и одной тяжелой цепи без обычной дисульфидной связи между двумя тяжелыми цепями (Potter a. Kuff, 1964). Обнаружена одна плазмоцитома, секретирующая только легкие цепи, но обладающая полирибосомами с детерминантами тяжелой цепи, которые не освобождаются и, вероятно, представляют собой аномальную тяжелую цепь (Cohn, 1967).

ЛИТЕРАТУРА

Askonas, B. A. & Williamson, A. R. (1967) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **23**, 223.
Ceppellini, R. (1967) *Atti Assoc. genet. ital.*, **12**, 3.
Cohen, S. & Milstein, C. (1967) *Advanc. Immunol.*, **7**, 1.
Cohen, S. & Porter, R. R. (1964) *Advanc. Immunol.*, **4**, 287.
Cohn, M. (1967) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **23**, 211.
Edelman, G. M. & Gally, J. A. (1964) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **51**, 846.
Gell, P. G. H. & Kelus, A. S. (1967) *Advanc. Immunol.*, **6**, 461.
Herzenberg, L. A. et al. (1965) *J. exp. Med.*, **121**, 415.
Kelus, A. S. & Gell, P. G. H. (1967) *Progr. Allergy*, **11**, 141.
Lennox, E. S. & Cohn, M. (1967) *Ann. Rev. Biochem.*, **36**, 365.
Lieberman, R. & Potter, M. (1966) *J. molec. Biol.*, **18**, 516.
Mårtensson, L. (1966) *Vox Sang. (Basel)*, **11**, 521.
Natvig, J. B., et al. (1967) В кн.: Killander, J., ed. *Gamma globulins*, Nobel Symposium III, Stockholm, Almquist & Wiksell, p. 313.
Oudin, J. (1966) *J. Cell. comp. Physiol.*, **67**, Suppl. 1, 77.
Potter, M. & Kuff, E. L. (1964) *J. molec. Biol.*, **9**, 537.
Sell, S. & Gell, P. G. H. (1965) *J. exp. Med.*, **122**, 423, 923.
Smithies, O. (1967) *Science*, **157**, 267.
Whitehouse, H. L. K. (1967) *Nature (Lond.)*, **215**, 371.

3. ФИЛОГЕНЕЗ И ОНТОГЕНЕЗ ИММУНИТЕТА

3.1 Филогенез иммунитета

Исследования, проведенные с использованием современных идей и методов, показали, что адаптивные иммунные реакции были развиты у предков современных позвоночных. Существуют следующие критерии для точного определения понятия адаптивный иммунитет:

1) способность отторгать кожный гомотрансплантат;

2) способность обнаруживать аллергические реакции замедленного типа;

3) способность образовывать специфические циркулирующие антитела после введения антигена;

4) способность обнаруживать анамнестические реакции после повторного введения антигена или кожного гомотрансплантата;

5) способность вызывать пролиферацию популяции клеток, участвующих в иммунной реакции.

У беспозвоночных отсутствует как лимфоидная система, так и иммунологические реакции. У наиболее примитивных из современных позвоночных — миксин (круглоротые) — отсутствуют лимфоидный аппарат и способность обнаруживать адаптивные иммунные реакции.

Другой потомок древних щитковых (Ostracoderms), морская минога, имеет примитивный лимфоэпителиальный тимус, лимфоидные включения в примитивной селезенке и костном мозгу и группу циркулирующих клеток, сходных с лимфоцитами млекопитающих.

Параллельно развитию примитивной лимфоидной системы появляются гамма-глобулины и способность к адаптивному иммунному ответу (Good a. Papermaster, 1964; Finstad a. Good, 1964).

Примитивный тимус у миног состоит из включений лимфоцитов в глоточном проходе, расположенных между второй и шестой жаберной дугой. Хотя имеются явные доказательства существования у миног иммунологической памяти, антитела образуются только к нескольким из многих антигенов и связаны с глобулинами, имеющими относительно высокий удельный вес, как положительный, так и отрицательный заряды и константы седиментации примерно 9S (Finstad a. Good, 1964).

Следует подчеркнуть, что у этих наиболее примитивных позвоночных иммунные реакции возможны только к несколь-

ким из многих антигенов. Имеющиеся данные указывают на то, что в своей наиболее примитивной форме вариабельная область молекулы иммуноглобулина может обладать действительно ограниченной изменчивостью. Однако для изучения структуры очищенных 9S молекул иммуноглобулина миноги пока еще не представлялось возможности.

Такие исследования являются важными, так как факторами, лимитирующими иммунные реакции, могут оказаться ограниченные способности клеток, участвующих в обработке или распределении антигенов (Finstad a. Good, 1964; Smith et al., 1966).

Плазматические клетки у беспозвоночных и миксин отсутствуют, но клетки с ультраструктурой, характерной для плазмобластов, появляются после антигенной стимуляции у миног в кроветворных тканях, напоминающих костный мозг (Finstad et al., 1964; Smith et al., 1966).

У современных представителей примитивных хрящевых рыб (некоторые представители акул и скатов) тимус, селезенка и лимфоидные включения в кроветворных тканях развиты лучше. Хотя на этой стадии и встречаются пиронинофильные клетки, но истинные плазматические клетки (Маршалко) отсутствуют. Антитела образуются к большему числу антигенов, иммунологическая память выражена четко и образование антител происходит более интенсивно, чем у миног.

У современных форм более поздних хрящевых рыб, а также у хрящекостных, лучеперых, морских и пресноводных костистых рыб иммунные реакции и лимфоидная система более развиты (Smith et al., 1966). Все эти формы обладают в кроветворных тканях хорошо выраженными плазматическими клетками типа Маршалко. Антитела у них принадлежат к иммуноглобулинам как высокого, так и низкого молекулярного веса, но только с одним типом H-цепи (Smith et al., 1966; Marchalonis a. Edelman, 1965; Marchalonis a. Edelman, 1966; Suran et al., 1967; Clem a. Small, 1967).

Земноводные впервые в филогенетическом ряду обладают системой плазматических клеток с собственной оболочкой (lamina propria), а также 19S и 7S иммуноглобулинами с иммунологически отличными H-цепями. Кроме того, они имеют лимфатические узлы и несколько уникальных лимфоэпителиальных органов в области сердца и шеи (проперикардиальный, прокоракоидальный и околояремный узлы). Пресмыкающиеся также имеют иммунологически отличные H-цепи для двух различных иммуноглобулинов (Smith et al., 1966; Good a. Finstad, 1967).

Птицы обладают таким же спектром иммунологических функций и гетерогенностью реакций, как человек и другие млекопитающие, и имеют не менее двух таких же основных подтипов иммуноглобулинов. У птиц дифференцировка системы лимфоцитов, обусловливающая иммунные реакции клеточного типа, зависит от тимуса, тогда как дифференцировка лимфоцитов, образующих иммунноглобулины, зависит от фабрициевой сумки (Warner et al.. 1962; Cooper et al., 1965). Существуют определенные доказательства, что в тканях млекопитающих пейеровы бляшки возможно сохраняют ту же самую дифференцирующую функцию в отношении иммуноглобулинов и образования антител, что и фабрициева сумка у птиц (Cooper et al., 1966, 1967).

Хотя гемолизины и гемагглютинины (природа которых мало известна) широко распространены среди беспозвоночных и низших позвоночных, система комплемента, в том виде как она известна для млекопитающих, имеется у низших позвоночных и ею обладают хрящевые и хрящекостные рыбы в форме, очень сходной с таковой у млекопитающих (Smith et al., 1966).

3.2 Филогенез структуры иммуноглобулинов

Изучение очищенных Н-цепей трех представителей современных хрящевых рыб — тигровой акулы *(Triakis semifasciata)*, желтой акулы *(Negaprion brevirostris)* и куньей акулы *(Mustelus canis)* указывает на то, что Н-цепи 19S и 7S компонентов иммунологически и химически сходны. Изучение аминокислотной последовательности очищенных легких и тяжелых цепей тигровой акулы и многозуба (хрящекостного), *(Polyodon spathula)* выявило удивительное сходство в N-концевой последовательности легких и тяжелых цепей; даже наблюдаемые замены являются гомологичными (табл. 1).

Поразительная гомология существует между аминокислотными последовательностями легких и тяжелых цепей примитивных позвоночных и между этими цепями у различных видов. Кроме того, гомология отмечается между цепями примитивных позвоночных и К-цепями мыши и человека (но не кролика). Как ранее предполагалось, эти гомологии укладываются в эволюционную схему развития на молекулярном уровне, начиная с примитивной легкой цепи. Наиболее простое объяснение состоит в том, что гены, определяющие структуру иммуноглобулина, возникли путем мутации и дупликации с последующим кроссинговером и рекомбинацией

ТАБЛИЦА 1

N-КОНЦЕВЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: ОСТАТОК, ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР И ВЫХОД (МОЛЬ—%)*

	1	2	3	4	5	6
Тяжелые цепи многозуба из смешанной 19S фракции	Асп 67%	Изол	Вал	Изол Лей	Тре	
Легкие цепи многозуба	Асп 9%	Изол	Вал	Изол Лей	Тре	
Тяжелые цепи акулы из смешанной 17S фракции Ig	Глю 30%	Изол 40%	Вал	Лей	Тре	Глн
Тяжелые цепи акулы из смешанной 7S фракции Ig	Глю	Изол	Вал	Лей	Тре	Глн
Легкие цепи акулы (смешанная фракция)	Асп 25% + Глю 8%	Изол	Вал	Лей Вал Гли	Тре	
К-цепи мыши и человека . . .	Асп	Изол	Вал Глн	Лей Мет Вал	Тре	
Легкие цепи 7S миеломного белка человека	Глн	Изол	Вал	Лей	Тре	Глн
Легкие цепи кролика	Ала	Вал	Вал Лей	Вал	Глн	Глн

* Основные остатки, идентифицированные при помощи метода тонкослойной хроматографии. Выход подсчитан в молях фенилтиогидантоиновых производных аминокислот на моль легкой цепи (22 000 г) или тяжелой цепи (70 000 г). Цифры указывают на процент аминокислоты, полученной из известного количества белка. Поправок на потери при определении не сделано.

С разрешения A. A. Suran, B. W. Papermaster, B. Pollara, J. Finstad и R. A. Good (Suran a. Papermaster).

генов (Marchalonis a. Edelman, 1965; Marchalonis a. Edelman, 1966; Suran et al., 1967; Suran a. Papermaster, 1967; Ceppellini, 1967).

3.3 Онтогенез иммунитета

У большинства видов млекопитающих иммунные реакции развиваются полностью после рождения. До рождения имеет место постепенное развитие лимфоидного аппарата, начиная с тимуса. По-видимому, полное морфологическое развитие клеток лимфоидной системы в периферических лимфоидных тканях зависит от действия антигена. Относительно позднее развитие в онтогенезе лимфоидного аппарата позволило уста-

новить в дифференцировке ключевую роль таких лимфоэпителиальных органов, как тимус у грызунов и кроликов, фабрициева сумка у кур, ткани типа пейеровых бляшек в подвздошной кишке, лимфатический мешочек (Sacculus rotundus) и аппендикса кролика (Smith et al., 1967; Good a. Gabrielsen, 1964).

Развитие методов анализа *in ovo,* позволивших удалять фабрициеву сумку на разных стадиях развития лимфоидной системы, дало возможность вызывать:

а) количественно выраженную недостаточность образования антител без нарушения структуры иммуноглобулинов;

б) 7S агаммаглобулинемию с нормальным или повышенным содержанием 19S иммуноглобулинов (не всегда);

в) 7S агаммаглобулинемию с нормальным содержанием 19S иммуноглобулинов (всегда) и с недостаточным, но не с полностью отсутствующим синтезом антител;

г) 19S и 7S агаммаглобулинемию и отсутствие как первичного, так и вторичного синтеза антител.

До тех пор пока эти разновидности молекул иммуноглобулинов не будут точно охарактеризованы, их лучше не обозначать как IgG или IgM. У стерильных новорожденных поросят вначале образуются антитела 19S IgG, а позднее некоторое количество 7S IgG (Kim et al., 1966, 1967). Эта последовательность событий в онтогенезе обнаруживает удивительное сходство с постепенным развитием реакций в филогенезе, как это было описано выше.

Различного рода исследования позволяют сделать вывод, что тимус контролирует первичное развитие иммунных реакций клеточного типа, тогда как другие лимфоэпителиальные органы, такие, как фабрициева сумка у птиц, контролируют дифференцировку клеток, превращая их в клетки, синтезирующие иммуноглобулины, в том числе циркулирующие антитела. Такая дифференцировка, по-видимому, последовательно осуществляется в пределах фабрициевой сумки (Cain et al., 1967; Cooper et al.).

Вероятно благодаря тому, что эмбрион защищен от действия антигенов, как у птиц, так и у млекопитающих имеются системы избирательного эпителиального переноса иммуноглобулинов от матери к плоду. Избирательность этих механизмов переноса зависит от целостности неизменяемой части тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина (в частности IgG).

Концентрация IgG и антител типа IgG в сыворотке новорожденных детей примерно такая же, как у взрослых, но

содержание IgM обычно очень невелико и также мало или вообще отсутствуют IgA. Концентрация IgG в течение нескольких недель снижается, после чего возрастает до тех пор, пока не достигнет уровня, наблюдаемого у взрослых особей. В период, когда падает содержание IgG, быстро возрастает концентрация IgM и появляются IgA. Инфицирование зародыша может вызвать у него образование антител, главным образом IgM класса.

У различных видов как эмбрионы, так и недоношенные детеныши могут реагировать на действие антигенов еще до того, как их иммунная система достигнет полного развития, и они способны образовывать IgG и IgM, но не IgA (Smith et al., 1967). У эмбрионов человека уже на 4—5-м месяце беременности отмечаются лимфоидные клетки, содержащие иммуноглобулины M и G. Последовательные исследования, проведенные на эмбрионах ягнят и обезьян, показали, что как и в случае филогенетического развития, наиболее ранние иммунные реакции, хотя и очень сильно выраженные в количественном отношении, проявляются только к некоторым из многих антигенов (Smith et al., 1967).

Способность реагировать на антигены развивается поэтапно. Но после того как способность реагировать на данный антиген уже возникла, интенсивность реакции на этот антиген мало чем отличается от реакции взрослого животного (Smith et al., 1967).

Имеются достаточные доказательства того, что иммунная реактивность снижается с возрастом и что время и темпы этого снижения находятся под генетическим контролем. Это снижение удивительным образом следует за инволюцией тимуса и сопровождается развитием аутоиммунных явлений и возникновением спонтанных инфекций (Teague a. Frion, 1965; Teller et al., 1964; Wigzell a. Stjernswärd, 1966).

В онтогенетическом развитии иммунитета имеется много этапов, которые могут находиться под генетическим контролем.

Развитие иммунитета может также находиться под влиянием агентов окружающей среды, таких, как вирусы, другие микроорганизмы, лекарства и токсины.

Gewurz et al. (Smith et al., 1966) обнаружили гемолитический комплемент у самых ранних, бычьих и свиных, эмбрионов, от которых уже можно было получить кровь. Содержание комплемента в циркулирующей крови возрастает с наиболее низких уровней у этих ранних эмбрионов до уровня взрослых особей в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от вида.

ЛИТЕРАТУРА

Cain, W. et al. (1967) *J. lab. clin. Med.*, **70**, 882.
Ceppellini, R. (1967) *Atti Assoc. genet. ital.*, **12**, 3.
Clem, L. W. & Small, P. A. (1967) *J. exp. Med.*, **126**, 893.
Cooper, M. D. et al. (1965) *Nature (Lond.)*, **205**, 143.
Cooper, M. D. et al. (1966) *J. exp. Med.*, **123**, 75.
Cooper, M. D. et al. (1968) *Int. Arch. Allergy*, **33**, 65.
Cottier, H. et al. (1967) *Germinal centers in immune responses*, Berlin and New York, Springer-Verlag.
Finstad, J. & Good, R. A. (1964)) *J. exp. Med.*, **120**, 1151.
Finstad, J. et al. (1964) *Lab. Invest.*, **13**, 490.
Good, R. A. & Finstad, J. (1967) В кн.: Cottier H. et al., *Germinal centers in immune responses*, Berlin, Springer-Verlag.
Good, R. A. & Gabrielsen, A. E. (1964) *The thymus in immunobiology*, New York, Hocher & Harper.
Good, R. A. & Papermaster, B. W. (1964) *Advanc. Immunol.*, **4**, 1.
Kim, Y. B. et al. (1966) *J. Immunol*, **97**, 52.
Kim, Y. B. et al. (1967) *J. Immunol.*, **98**, 868; **99**, 320.
Marchalonis, J. & Edelman, G. M. (1965) *J. exp. Med.*, **122**, 601.
Marchalonis, J. & Edelman, G. M. (1966) *J. exp. Med.*, **124**, 901.
Smith, R. T. et al. (1966) *Phylogeny of immunity*, Gainesville, University of Florida Press.
Smith, R. T. et al. (1967) *Ontogeny of immunity*, Gainesville, University of Florida Press.
Suran, A. A. & Papermaster, B. W. (1967) *Proc. nat. Acad. Sci.* (Wash.), **58**, 1619.
Suran, A. A. et al. (1967) *J. Immunol.*, **99**, 679.
Teague, P. O. & Frion, G. J. (1965) *Arthr. and Rheum.*, **8**, 474.
Teller, M. N. et al. (1964) *J. nat. Cancer Inst.*, **33**, 649.
Warner, N. L et al. (1962) *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, **40**, 373.
Wigzell, H. & Stjernswärd, J. (1966) *J. nat. Cancer Inst.*, **37**, 513.

4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА К СПЕЦИФИЧЕСКИМ АНТИГЕНАМ

4.1 Введение

Наблюдения, представленные в этом разделе, основаны на общем экспериментальном подходе: иммунизации специфическими антигенами для того, чтобы выявить генетические факторы, контролирующие иммунную реакцию к этим антигенам по сравнению с нормальной реакцией к другим антигенам. Уже в течение многих лет известно, что можно путем отбора получить морских свинок, способных или не способных реагировать на введение дифтерийного анатоксина (Scheibel, 1943). В последние годы аналогичные данные были получены в отношении реакции мышей на введение бычьего сывороточного альбумина или эритроцитов барана и кроликов в отношении реакции на бычий сывороточный альбу-

мин (Sobey et al., 1966). В подобных случаях для того, чтобы получить две различные популяции, каждая из которых обладает своей особой реакцией, необходим направленный отбор в течение нескольких поколений, что говорит об участии большого числа генетических факторов.

Наличие и использование белковых антигенов известной структуры, синтетических полипептидов известного состава и животных инбредных линий позволило более точно исследовать эти явления. В результате проведения подобного рода экспериментов был описан ряд иммунологических систем, для которых установлены качественные и количественные генетические различия. Эти системы будут описаны и по возможности проанализированы с точки зрения механизма действия гена.

Следует подчеркнуть, что подход, обсуждаемый в этом разделе, основан на отборе генетических различий, существующих в популяции (или между инбредными линиями) и связанных со способностью индивидов в данной популяции отвечать иммунной реакцией на антигены определенной структуры.

Это может быть связано со способностью реагировать или распознавать специфические антигенные детерминанты, которыми обладают эти молекулы, или со способностью вступать в реакцию с молекулами данного класса вне зависимости от их антигенных детерминант.

Можно также предположить, что генетически контролируемые различия в иммунных реакциях на специфические антигены обусловлены механизмами, не имеющими ничего общего с синтезом антител.

Примером такого рода может служить перекрестная толерантность по отношению к компонентам хозяина, или реакция антигена с компонентами хозяина, предохраняющая развитие иммунной реакции. Можно ожидать, что в большинстве подобных случаев способность реагировать будет рецессивным признаком.

Некоторые из описанных ниже генетических различий в иммунной реакции к специфическим антигенам (синтетическим полипептидам) обусловлены одним генетическим фактором. Это означает, что данный признак определяется действием одного гена или группой тесно сцепленных генов. Другие различия (к бычьему сывороточному альбумину, дифтерийному анатоксину, сальмонеллам) определяются действием многих генов. Возможно, что полигенный контроль реакции на комплексные антигены является отражением большого числа антигенных детерминант, но возможно также, что это

связано с генетическим контролем многих различных этапов процесса образования антител. Этот процесс описан в разделе 1.

4.2 Критерии для анализа действия генов, которые контролируют реакцию к специфическим антигенам

При анализе способа действия генов, контролирующих иммунную реакцию к специфическим антигенам, и при отнесении таких генов к определенным клеточным типам могут быть использованы определенные экспериментальные критерии. Анализ иммунной реакции в рамках сделанных предложений может быть использован как для интерпретации имеющихся данных, так и как руководство при проведении экспериментов в будущем. Вначале для удобства изложения рассматриваются структурные гены специфических антител, а затем в порядке очередности различные генетически контролируемые этапы синтеза антител.

1. *Гены, контролирующие структуру иммуноглобулина*

Для того чтобы можно было отнести генетические различия в иммунных реакциях к различным структурным генам иммуноглобулинов, необходимо выполнение определенных требований.

а) Необходимо провести сравнение популяций специфических антител, полученных от генетически различных линий или индивидов. Антитела, образованные различными линиями, должны различаться по специфичности к различным детерминантам одного и того же антигена, по классу иммуноглобулина или по сродству к одной и той же детерминанте (т. е. по константе ассоциации) или должны быть связаны с аллотипическими маркерами, если таковые имеются.

б) Затем следует попытаться установить структурные различия в аминокислотной последовательности L- или H-цепей антител, образованных различными линиями. Эту задачу трудно преодолеть, так как популяции антител будут, вероятно, гетерогенными, что делает невозможным получение данных о последовательности вариабельных областей L- и H-цепей.

Отсутствие определимых структурных различий нельзя рассматривать как доказательство того, что изучаемые гены не контролируют каким-то образом структуру специфических иммуноглобулинов. Если структура вариабельной области контролируется большим числом генов или если существует

большое число аллелей одного структурного гена вариабельной области и разнообразие обеспечивается соматическими процессами, то генетические различия могут отразиться на специфичности антител (константах ассоциации), но их нелегко будет связать со структурными различиями цепей иммуноглобулина.

2. *Другие гены, действующие на уровне иммунокомпетентной клетки*

Определение этой категории основано на экспериментах по переносу клеток. Доказательством того, что изучаемый генетический фактор действует на этом уровне, могут служить положительные результаты опытов по переносу на нереагирующую линию способности вызывать иммунный ответ с помощью очищенной популяции иммунокомпетентных клеток. Образующиеся при этом антитела должны обладать аллотипом донора. Для большей достоверности результатов этого опыта популяция лимфоцитов должна отвечать наиболее строгим критериям чистоты, а опыт должен быть проведен так, чтобы исключить реакцию гомотрансплантации против клеток донора. Если такой «тест переноса лимфоцитов» оказался отрицательным, то это означает, что изучаемый генетический фактор не относится ни к категории структурных, ни регуляторных генов, ни к какому-либо другому типу генов, действующих в иммунокомпетентной клетке.

Если перенос лимфоцитов был успешным, то генетический фактор может быть структурным геном или другим геном, действующим в иммунокомпетентной клетке. Выбор одной из этих двух возможностей зависит от обоснованности отрицательных результатов исследований по различиям в структуре антител.

3. *Гены, действующие в других клетках, участвующих в иммунном ответе*

Этот тип генетического контроля можно охарактеризовать, если перенос способности реагировать на определенный антиген при помощи переноса чистой популяции лимфоцитов не удается, тогда как перенос очищенной популяции макрофагов окажется успешным. Чтобы такой эксперимент был достоверным, популяция макрофагов должна отвечать строгим критериям чистоты и жизнеспособности.

Образование антител может быть связано со взаимодействием клеток, кроме макрофагов и лимфоцитов. Отсутствие

методов выделения других типов клеток затрудняет их изучение.

Однако о такой возможности следует помнить. Например, вполне возможна и может быть использована трансплантация тимуса.

4. *Гены, действие которых не связано с иммунной системой (рис. 1)*

Эта категория выявляется тогда, когда иммунную реакцию нельзя перенести ни при помощи лимфоцитов, ни макрофагов, ни смеси обоих типов клеток, ни при помощи взвеси нефракционированных клеток селезенки и лимфатического узла. Если такой перенос оказывается неудачным, тогда как к другому антигену иммунную реакцию удается перенести, то следует заключить, что генетический эффект не связан с процессом образования антител. Этот вывод подтвердится, если можно будет показать, что клетки селезенки нереагирующих животных восстанавливают способность к иммунному ответу у летально облученных реагирующих животных. Без сомнения имеется большое число такого рода явлений. Примеры механизмов устойчивости, не связанных с развитием иммунокомпетентных клеток, даны в разделе 10.3.

4.3 Иммунологические системы, находящиеся под генетическим контролем

4.3.1 *Реакция мышей на линейные нерегулярные полимеры L-α-аминокислот*

Линейные полимеры одной L-α-аминокислоты (лизина или глютаминовой кислоты) и нерегулярные сополимеры двух L-α-аминокислот (глютамил-лизин, ГЛ, глютамил-аланин, ГА, или лизил-аланин, ЛА) не иммуногенны для мышей, но сополимеры трех аминокислот для большинства мышей антигенны. Особый интерес представляет смешанный сополимер глютамил-лизин, содержащий только 5% аланина ($ГЛА_5$), так как он вызывает иммунный ответ всего лишь у 47% беспородных мышей линии Swiss и у всех особей некоторых чистых линий мышей (C3H и BALB/c), но не у других линий (C57B1, A/Jax или CBA) (Pinchuck a. Maurer, 1965). Наличие иммунного ответа устанавливали при помощи реакции пассивной гемагглютинации, используя эритроциты барана, с сорбированным антигеном. Титры антител в сыворотке

реагирующих животных были низкими, а у нереагирующих мышей вообще антител обнаружить не удалось.

Эксперименты по скрещиванию показали, что реакция мышей на $ГЛА_5$ находится под генетическим контролем. Скрещивание нереагирующих мышей между собой дает только нереагирующее потомство, тогда как скрещивание между собой реагирующих мышей дало 23 реагирующих особи из общего числа 26. Когда нереагирующее потомство от этого скрещивания было в свою очередь скрещено между собой, то полученное потомство состояло только из нереагирующих мышей. Реакция мышей на $ГЛА_5$ находится поэтому под контролем одного доминантного генетического фактора, но механизм действия гена в этой системе до сих пор не известен. Реакция инбредных линий мышей на $ГЛА_5$ показывает, что изучаемый генетический фактор не зависит от основного локуса гистосовместимости (H-2), так же, как и от системы (Т, Г)-А—Л, описанной ниже. Интересно также отметить, что все мыши лини Swiss распознают сополимеры ГЛА как антигены, когда содержание аланина повышается от 5 до 10%, и сополимеры двух аминокислот (ГЛ, ГА), которые не антигенны для мышей, могут индуцировать иммунный ответ у морских свинок и кроликов, но не у всех особей этих видов.

Необходима дальнейшая работа, чтобы установить место действия гена в иммунной реакции мышей на $ГЛА_5$ и исследовать генетические факторы, которые могут контролировать реакцию на линейные сополимеры двух аминокислот у морских свинок и кроликов.

4.3.2 *Система поли-L-лизина у морских свинок*

Установлено, что иммуногенность коньюгатов гаптена с поли-L-лизином (Г-ПЛЛ) у морских свинок находится под контролем одного доминантного аутосомного генетического фактора (Benacerraf et al., 1967). Этот вывод основан на следующих доказательствах: скрещивание нереагирующих родителей дает только нереагирующее потомство, а среди потомства от скрещивания реагирующих родителей примерно 80% особей также дает иммунный ответ. К гетерозиготным реагирующим морским свинкам относили тех, которые при скрещивании давали не менее одного нереагирующего потомка. Когда таких гетерозиготных реагирующих морских свинок скрещивали с нереагирующими, то среди потомства около 50% особей было реагирующим. Все морские свинки линии 2 распознавали и ни одна из морских свинок линии 13 не распознавала Г-ПЛЛ как иммуногенный фактор.

Морские свинки, обладающие ПЛЛ-генетическим фактором и иммунизированные коньюгатами, 2,4-динитрофенил-ПЛЛ (ДНФ-ПЛЛ), способны к иммунному ответу, характеризующемуся развитием гиперчувствительности замедленного типа, специфичной в отношении иммунизирующего антигена, а также синтезом больших количеств противогаптеновых антител. В одной и той же линии Hartley около 30% особей являются реагирующими. Отдельные морские свинки способны к иммунному ответу на конъюгаты ДНФ-ПЛЛ и также способны реагировать на линейный сополимер L-глютаминовой кислоты и L-лизина (ГЛ), хотя никакой перекрестной реактивности между антителами против ДНФ-ПЛЛ и ГЛ установить не удалось. Эти эксперименты указывают на возможность того, что один и тот же генетический фактор может контролировать иммунный ответ на различные специфические детерминанты и что реакция на коньюгаты гаптен-ПЛЛ и на ГЛ по существу зависит от общего генетически контролируемого этапа. Возможно, на этом этапе осуществляется специфическая реакция с последовательностью ПЛЛ на молекуле-носителе еще до того, как антигенные детерминанты, которые эта молекула несет, обретут способность индуцировать синтез антител и специфические клеточные иммунные реакции. Однако различие между реагирующими и нереагирующими морскими свинками не связано со способностью макрофагов фагоцитировать и расщеплять молекулы ПЛЛ, так как эту функцию одинаково успешно осуществляют морские свинки как имеющие, так и не имеющие ПЛЛ-генетический фактор.

Как может осуществляться специфическое распознавание ПЛЛ-носителя? В общем можно утверждать, что коньюгация ДНФ или других гаптенов с молекулами, которые сами по себе не являются антигенными, не вызывает синтеза антител против этого гаптена. Следовательно, имеется какой-то этап раннего распознавания или этап индукции, на котором осуществляется реакция с молекулой-носителем. Возможно, что именно этот этап и находится под контролем ПЛЛ-генетического фактора у морских свинок. Специфичность иммунной реакции к Г-ПЛЛ и к гаптен-белковым коньюгатам в равной мере определяется специфичностью молекулы-носителя.

Минимальная величина молекулы ДНФ-ПЛЛ, функционирующая как иммуногенная детерминанта у реагирующих морских свинок, содержит 7 или 8 остатков лизина, которые необходимы для образования антител и для индукции и поддержания иммунитета клеточного типа. Однако большая часть энергии связывания антител падает на ДНФ-детерми-

нанту и первые 4 остатка лизина. Вклад остальных остатков лизина в специфичность антител слишком мал, чтобы им можно было объяснить определенную специфичность молекулы-носителя в клеточных иммунных реакциях, основываясь только на связанных с клеткой антителах.

ДНФ-ПЛЛ, не вызывающий иммунного ответа у нереагирующих морских свинок, способен вызвать его после комплексирования с чужеродным белком. Согласно ранним работам Landsteiner, для преодоления блока подобного типа чужеродная белковая молекула должна быть иммуногенной.

Так как эти антитела обладают той же самой специфичностью в отношении ДНФ-ПЛЛ, что и антитела, образованные реагирующими морскими свинками, и пептидные карты их $F(ab')_2$-фрагментов не обнаруживают существенных различий, то на уровне структурных генов антител, специфичных к этой детерминанте, нарушений не отмечается. По-видимому, отсутствие иммунного ответа обусловлено генетически контролируемым процессом на его более ранних этапах.

Необходимо провести эксперименты по переносу клеток, чтобы установить место действия этого генетического фактора.

4.3.3 *Иммунный ответ мышей к разветвленным синтетическим полипептидным антигенам*

Установлено, что способность мышей инбредных линий реагировать на введение разветвленных синтетических полипептидных антигенов находится под генетическим контролем (McDevitt a. Sela, 1965). Антигены, использованные в этом исследовании, состоят из поли-L-лизиновой основы с поли-DL-аланиновыми боковыми цепями. Разветвленный полиаланил-полилизин (А—Л) сам по себе не антигенен, но становится сильным антигеном после добавления к концам каждой боковой цепи коротких, нерегулярных последовательностей тирозина и глютаминовой кислоты. Эта форма антигена обозначается как (Т, Г)-А—Л, и индуцируемые им антитела специфичны в основном в отношении тирозина, глютаминовой кислоты и аланина. Природу антигенных детерминант боковых цепей можно изменять, вводя гистидин или фенилаланин вместо тирозина и соответственно получая (Гис, Г-А—Л и (Ф, Г)-А—Л.

Мыши линии С57 образуют примерно в 10 раз больше антител к (Т, Г)-А—Л, чем мыши линии СВА, и реакция мышей линии F_1 и мышей, полученных от возвратного скрещивания F_1 с мышами родительских линий, показывает, что способ-

ность к иммунному ответу определяется одним основным аутосомным доминантным фактором. Иммунизация мышей тех же самых линий (Гис, Г)-А—Л, в котором тирозин антигенной детерминанты замещен гистидином, дает противоположный результат: мыши СВА реагируют хорошо, а реакция мышей линии С57 оказывается очень незначительной. Это указывает на то, что генетический контроль иммунного ответа на эти два антигена является специфичным для каждой антигенной детерминанты или для структурных изменений антигена, произведенных при замене тирозина на гистидин. Мыши обеих линий, СВА и С57, хорошо реагируют на (Ф, Г)-А—Л.

Генетический контроль ответа на эти антигены в настоящее время анализируется согласно схеме, изложенной в разделе 4.2.

В настоящее время имеются следующие данные.

1. Отсутствует корреляция между способностью хорошо реагировать и принадлежностью анти-(Т, Г)-А—Л антител к какому-либо классу иммуноглобулинов или аллотипу хорошо реагирующей линии С57. Однако ни один из этих тестов ничего не говорит о структурных различиях вариабельной области L- или H-цепей.

2. Способность хорошо реагировать на (Т, Г)-А—Л можно перенести на плохо реагирующую линию (в данном случае С3Н) путем переноса клеток селезенки (С3Н $\times$ С57В1/6) F_1 на летально облученных реципиентов С3Н. Эти данные показывают, что генетический контроль иммунной реакции непосредственно связан с определенным этапом процесса образования антител (см. рис. 1). Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы отнести изучаемый генетический фактор к иммунокомпетентным лимфоцитам или макрофагам.

3. Тесты на сцепление среди мышей от возвратного скрещивания F_1 с родительскими линиями показали, что способность реагировать на (Т, Г)-А—Л и (Гис, Г)-А—Л сцеплена с основным локусом гистосовместимости (H-2) в IX группе сцепления мыши. Значение этого факта пока не ясно, тем не менее в будущем возникает возможность предсказывать иммунную реакцию данной особи, определяя ее антигены гистосовместимости.

Таким образом, способность мышей хорошо реагировать на определенные разветвленные синтетические полипептиды является аутосомным, доминантным, специфичным в отношении данной детерминанты признаком, непосредственно связанным с процессом образования антител и находящимся под контролем одного основного генетического фактора, сцепленного с локусом H-2 в IX группе сцепления мыши.

4.3.4.1 *Иммунные реакции к структурно сложным антигенам*

Обширное исследование антиинсулиновых антител морских свинок, образуемых аутобредной линией 2, линией 13, F_1 и F_2 поколениями морских свинок указывает на то, что различные линии образуют антитела против разных антигенных детерминант молекулы инсулина. По-видимому, эти отличия находятся под сложным полигенным контролем, что видно по данным рекомбинации в F_2 (Arquilla a. Finn, 1965). Способ действия гена в этой системе точно не известен. Необходимо провести исследования по переносу клеток (см. раздел 4.2), чтобы установить, проявляются ли генетические различия на уровне иммунокомпетентных клеток.

4.3.4.2 *Иммунные реакции к вирусу гриппа*

Другая система, использованная для обнаружения генов, участвующих в иммунном ответе, представляет собой анализ реакций мышей инбредных линий при их иммунизации вирусами гриппа (Lennox, 1966). Антигены вирусов гриппа можно с успехом использовать благодаря их широкой антигенной изменчивости при сохранении тесного структурного сходства. Антигены, обусловливающие гемагглютинацию, образуют повторяющиеся единицы на поверхности вируса и варьируют от одного штамма вируса гриппа к другому.

Специфическая способность вырабатывать антитела была изучена более чем у 20 линий мышей, при этом в качестве антигенов был использован набор штаммов вируса гриппа. Реакция мышей различных линий была совершенно различной, что дало возможность для каждой линии мышей получить как бы «иммунологический отпечаток пальцев». Несколько линий мышей плохо реагировали на все штаммы вируса гриппа, и можно было изучить наследование «отпечатка пальцев» реагирующих линий. В исследованиях, выполненных до настоящего времени, установлено, что способность реагировать наследуется как доминантный признак. Не реагирующие на введение вируса гриппа линии хорошо отвечают на введение других антигенов. Данные о механизме действия гена отсутствуют.

4.3.4.3 *Генетические различия, проявляющиеся на разных стадиях иммунизации*

Мыши линии CBA и C57BR являются хорошими продуцентами гемолизинов после первого введения эритроцитов крыс. После второго введения антигена мыши линии C57BR не

синтезируют антител, а число антителообразующих клеток в селезенке резко уменьшается. В противоположность этому мыши линии СВА продолжают вырабатывать антитела (Рохлин и др., 1966).

Другой тип различий между мышами инбредных линий обнаружен в экспериментах с лептоспирозным антигеном. В этом случае различия в титрах антител между мышами линий C57BL (сильно реагирующая) и C3H (слабо реагирующая) наблюдаются только после первой иммунизации. После повторной инъекции антигена эти различия исчезают (Петров и др., 1966).

Для обеих систем обнаружен полигенный контроль, но нет данных о механизме действия гена.

4.4 Выводы

Из полученных результатов видно, что способность реагировать на введение определенных антигенов находится под генетическим контролем; в некоторых случаях это полигенный контроль, в других он обусловлен одним генетическим фактором. Вероятно, что в генетических различиях последнего типа играют роль не менее двух разных обнаруженных у мыши гена: один из них (контролирующий реакцию к $ГЛА_5$) не сцеплен с локусом H-2, а другой [контролирующий реакцию к (Т, Г)-А—Л] сцеплен с локусом H-2. Вероятно также, что генетический контроль иммунного ответа к (Т, Г)-А—Л проявляется в клетках, участвующих в образовании антител.

Несмотря на достигнутые успехи, точный механизм действия гена до сих пор не известен ни для одной из описанных систем генетического контроля.

У больных с синдромом Олдриха (раздел 5.2) существует, по-видимому, избирательная способность реагировать на определенные классы антигенов. Возможно, что этот дефект аналогичен некоторым из описанных в настоящем разделе систем животных.

ЛИТЕРАТУРА

Arquilla, E. R. & Finn, J. (1965) *J. exp. Med.*, **122**, 771.
Benacerraf, B. et al. (1967) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **32**, 569.
Lennox E. S. (1966) *Proc. Roy. Soc.* (B), **166**, 222.
McDevitt, H. O. & Sela, M. (1965) *J. exp. Med.*, **122**, 517.
Петров Р. В. и др. (1966). *Генетика (СССР)*, № 7, 78.

Pinchuck, P. & Maurer, P. H. (1965) *J. exp. Med.*, **122**, 673.
Рохлин О. В. и др. (1966) *Генетика (СССР)*, № 12, 59.
Scheibel, I. F. (1934) *Acta path. microbiol.* scand., **20**, 464.
Sobey W. R. et al. (1955) *Immunology*, **11**, 511.

5. ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПЕРВИЧНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Быстрое развитие клинических исследований заболеваний с иммунологической недостаточностью привело к расширению терминологии с использованием эпонимов, прозвищ, местных названий и противоречивой нумерации. Неточность существующей классификации и запутанность терминологии создают трудности в общении иммунологов, работающих в клинике, а также мешают формулировке общих концепций в этой трудной области, которая требует дальнейших исследований (Bruton, 1952; Gitlin et al., 1959; Barandum et al., 1959; Good et al., 1962; Rosen a. Janeway, 1966).

5.1 Классификация

Так как многие заболевания, основным признаком которых является иммунологическая недостаточность, вероятно, имеют генетическую основу, то, по-видимому, следует попытаться сформулировать приемлемую классификацию (табл. 2).

Предложенная система является рабочей, и в ней не приводятся некоторые запутанные и неточные термины, такие, как «приобретенный» и «врожденный», «дисгаммаглобулинемия» и «дисплазия». Эпонимы, обозначения в данной стране и системы, основанные на нумерации, не используются в данной системе, за исключением того минимального числа, которое может облегчить ориентацию. Патогенез заболеваний в классификацию не включен, но будет коротко рассматриваться в тексте.

Данную классификацию следует рассматривать только как эвристический проект, в котором основное внимание сосредоточено на следующих моментах:

1) генетической основе;

2) основных патологических признаках;

3) количественной стороне клеточной, иммуноглобулиновой и функциональной недостаточности;

ТАБЛИЦА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С

Синдром	Патологические признаки			Генетика
	тимус	плазматические клетки	прочее	
Инфантильная, сцепленная с полом рецессивная агаммаглобулинемия[1] (Gitlin et al., 1959)	Нормальный	Отсутствуют		Сцепленная с Х-хромосомой
Избирательная недостаточность Ig, IgA (West et al., 1962; Rockey et al., 1964; Catlan et al., 1966); Heremans and Crabbe, 1967) IgM, IgG, IgD, IgE	Нормальный	Отсутствуют плазматические клетки, образующие IgA		Неизвестна; возможно, что некоторые типы аутосомно-рецессивные
	Пока не описаны			
Преходящая, младенческая гипогаммаглобулинемия (Janeway et al., 1953)	?	Недостаточность		Семейная ? Наследственная
Не сцепленная с полом первичная недостаточность иммуноглобулинов с изменчивым началом и проявлением (первичные отклонения иммуноглобулинов)[2] (Good et al., 1962; Barandun et al., 1959; Rosen and Janeway, 1966; Comings, 1965; Giedion and Scheidegger, 1957; Banth et al., 1965)	?	Обычно недостаточность, но не всегда	Гиперплазия ретикулума; гиперплазия миндалин; редко гигантская фолликулярная гиперплазия в узлах и селезенке	В некоторых случаях возможна аутосомнорецессивная (Fudenerg et al., 1967); возможна полигенная
Тимома с агаммаглобулинемией[3] (Good and Zak, 1956; Jeunet and Good, 1968)	Увеличение тимуса за счет эпителиальных, веретенообразных клеток стромы	Недостаток или отсутствуют		Возможно существование генетического фактора
Иммунная недостаточность с тромбопенией и экземой[4] (Stiehm and McIntosh, 1967; Cooper et al., 1967)	Нормальный	Нормальные	Лимфоциты в тимусзависимых паракортикальных областях; прогрессирующая недостаточность	Рецессивная, сцепленная с Х-хромосомой
Атаксия телеангиэктазия[5] (Peterson et al., 1966; Epstein et al., 1966; Meshaka et al., 1966)	Тимус эмбрионального типа без разделения на корковый и мозговой слои; отсутствуют тельца Гассаля	Изменчивы	Нехватка лимфоцитов тимусзависимого типа	Аутосомная, рецессивняя

Болезнь Брутона (Bruton's disease).

[2] В эту группу включены «приобретенные» первичная недостаточность, дисгаммаглобулинемии и «врожденные» не сцепленные с полом формы, согласно ранее существовавшей номенклатуре.

[3] Синдром Гуда (Good's syndrome).

[4] Синдром Вискотт — Олдриха (Wiskott — Aldrich syndrome).

Число циркулирующих лимфоцитов	Содержание иммуноглобулинов	Иммунологические нарушения		Примечание
		гуморальные антитела	реакции клеточного типа	
Нормальное	Резко выраженная недостаточность всех классов	Отсутствуют или их чрезвычайно мало ко всем антигенам	Нормальные	Повторяющиеся инфекции с внеклеточными пиогенными инфекционными агентами
Нормальное	Секреторный и сывороточный IgA отсутствуют; содержание других Ig обычно нормально	Нормальные, кроме антител IgA типа	Нормальные	Бронхиты, синуситы, экссудативная энтеропатия; некоторые такие индивиды всё же совершенно здоровы
Нормальное	В основном подавлен синтез IgG	Образование антител очень слабое или отсутствует	Нормальные	Возможно низкое или субнормальное содержание IgG в более позднем возрасте (Soothill, 1966)
Обычно нормальное	Недостаточность иммуноглобулинов и аномалии постоянны, но дефект того или иного класса, выраженность и направление изменений варьируют	Слабые реакции к большинству антигенов, но не ко всем (постоянно)	Слабые реакции к одному, но не к другим антигенам (не постоянно)	Возможно, это большая группа заболеваний, из которой по мере этиологического или генетического определения могут быть исключены специфические формы
Низкое и прогрессивно снижающееся, часто до очень низкого уровня	Содержание всех классов значительно снижено	Слабые реакции ко всем антигенам (постоянно)	Слабые реакции ко всем антигенам (постоянно)	Эозинофилы постоянно отсутствуют или их очень мало в крови и костном мозгу в некоторых случаях сопутствует аплазия эритроцитов
Низкое и постепенно снижающееся	Недостаточность иммуноглобулинов постоянна, но класс, выраженность и направление изменений варьируют (часто низкое содержание IgM и высокое IgA)	Слабые реакции к некоторым, но не ко всем антигенам (отсутствуют изогемагглютинины и реакция к полисахаридным антигенам мембран)	Слабые реакции к некоторым, но не ко всем антигенам (не постоянно)	Сопутствующие заболевания; экзема и центральная тромбоцитопения
Слегка понижено	Ig обычно мало, но участие того или иного класса и направление изменений варьируют; часто, но не всегда, нехватка IgA	Слабые реакции к одним, но не к другим (не постоянно)	Слабые реакции к одним, но не к другим антигенам (постоянно)	Сопутствующие заболевания; прогрессивная церебральная атаксия, дисгенезия яичников у женщин; телеангиэктазия, когда она есть, во всех тканях, возможно позднее проявление

ТАБЛИЦА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИММУНО

Синдром	Патологические признаки			Генетика
	тимус	плазматические клетки	прочее	
Наследственная лимфопеническая иммунологическая недостаточность (Gitlin and Craig, 1967; Hoyer J. R. et al., 1967)	Тимус гипопластический; большая недостаточность лимфоидных клеток и телец Гассаля	Изменчивы	Число лимфоцитов в тканях резко уменьшено, но имеются лимфоидные включения в селезенке и лимфатических узлах	Рецессивная сцепленная с Х-хромосомой или рецессивная аутосомная
Аутосомная, рецессивная, алимфоцитарная агаммаглобулинемия[6] (Glanzmann and Riniker, 1950; Tobler and Cottier, 1958; Hitzig and Willi, 1961; Kadowaki et al., 1965)	Тимус гипопластический, часто отсутствует, отсутствуют лимфоидные клетки и тельца Гассаля	Отсутствуют	Отсутствуют лимфоциты в тканях	Аутосомная, рецессивная
Аутосомная, рецессивная лимфопения с нормальными плазматическими клетками и иммуноглобулинами[7] (Nezelof et al., 1964; Fulginiti et al., 1966)	Тимус гипопластический, отсутствуют лимфоидные клетки и тельца Гассаля	Имеются	Число лимфоцитов в тканях сильно уменьшено	Аутосомная, рецессивная
Аплазия тимуса[8] (Di George, 1965)	Недостаточное развитие эпителия в районе 3-го и 4-го глоточного кармана, тимус отсутствует	Имеются	Отсутствует околощитовидная железа; отсутствуют лимфоциты в тимусзависимых паракортикальных районах; центры размножения имеются	Доказательства наследственной природы заболевания отсутствуют

[5] Синдром миссис Луизы Барр (Mrs Louis Barr's syndrome).
[6] Лимфоцитофтизис Гланзмана и Риникера (Glanzmann and Riniker's lymphocytophthisis) (гаммаглобулинемия швейцарского типа).
[7] Синдром Незелофа (Nezelof's syndrome).
[8] Синдром ди Георга (Di George's syndrome).

4) основных нарушениях, связанных с каждым синдромом.

Для этой классификации были приняты во внимание следующие факторы.

I. Состояние иммуноглобулинов:

а) нормальные

б) избирательная и постоянная недостаточность одного иммуноглобулина (Ig)

ЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ *(продолжение табл.)*

Число циркулирующих лимфоцитов	Содержание иммуноглобулинов	Иммунологические нарушения		Примечание
		гумморальные антитела	реакции клеточного типа	
Небольшое, но изменчивое	Недостаточность иммуноглобулинов и аномалии постоянны, но класс и направление изменений варьируют	Слабые реакции к одним, но не к другим антигенам (постоянно)	Слабые реакции к одним, но не к другим антигенам (постоянно)	Часто погибают от грибковых или вирусных инфекций в раннем детстве
Очень низкое	Резко выраженная недостаточность всех классов	Отсутствуют или их очень мало ко всем антигенам (постоянно)	Слабые реакции ко всем антигенам (постоянно)	Погибают в младенческом возрасте
Низкое	Все типы нормальны	Антитела имеются, но реакции изучены плохо	Реакции ко всем антигенам снижены или отсутствуют (постоянно)	Возможно, что это реально существующее заболевание, но возможно, что это описанный выше синдром + химеризм
Низкое, но изменчивое; иногда находится в нормальных пределах	Все типы нормальны	Изучены плохо, но, по-видимому, большинство реакций выражено слабо	Ко всем антигенам реакции отсутствуют (постоянно)	Обычно диагностируется в неонатальном периоде как тетанус новорожденных

в) чрезвычайно низкий уровень всех классов Ig: генерализованная «агаммаглобулинемия».

г) другие аномалии иммуноглобулинов с учетом конкретного класса иммуноглобулина, выраженности и направления изменений и постоянного или изменчивого характера аномалий.

II. Плазматические клетки в тканях:

а) нормальные

б) отсутствуют
в) изменчивы

III. Состояние тимуса:
а) аплазия
б) гипоплазия с дегенеративными аномалиями или без них
в) тимус фетального или эмбрионального типа
г) нормальное

IV. Число лимфоцитов в периферической крови:
а) нормальное
б) постоянно низкое
в) как правило, низкое, но изменчивое; серийный подсчет абсолютного числа лимфоцитов придает этому признаку количественный характер

V. Гуморальные иммунные реакции:
а) нормальные
б) недостаточные ко всем антигенам
в) недостаточные к одним, но не к другим антигенам:
i) постоянно или
ii) временно
(это следует выразить количественно там, где возможно)

VI. Иммунные реакции клеточного типа:
а) нормальные
б) недостаточные ко всем антигенам
в) недостаточные к одним, но не к другим антигенам:
i) постоянно или
ii) временно

5.2 Аномалии генов при иммунологической недостаточности

По-видимому, генетически контролируемые иммунологические нарушения у человека могут возникать благодаря мутациям структурных или регуляторных генов, определяющих не только структуру и синтез иммуноглобулинов, но также дифференцировку и созревание какого-либо типа клеток, участвующих в иммунитете. При одном из заболеваний — отсутствии циркулирующего и секреторного IgA — возможно сущест-

вует аберрантный структурный ген, контролирующий синтез полипептидов в клетках, образующих IgA. Однако такого рода нарушение может возникнуть при делеции или аномалии регуляторного гена, влияющего на синтез или секрецию IgA.

Можно ожидать, что подобные иммунологические нарушения будут обнаружены в связи с дефектами генов, участвующих в образовании IgM, IgG, IgD или IgE. Имеющиеся наблюдения об аномальном распределении подклассов IgG в отдельных семьях, возможно, связаны с генетическим влиянием на образование этих молекул.

Очень интересно, что некоторые нарушения оказались сцепленными с полом. Но, к сожалению, еще не известна точная роль Х-хромосомы в количественных аспектах синтеза иммуноглобулина или в регуляции лимфоидной системы.

Обнаружены больные с увеличенным количеством циркулирующего иммуноглобулина каждого класса, но с недостаточно выраженными реакциями как клеточного типа, так и гуморальными иммунными реакциями.

Причина заболеваний этого типа еще не известна и доказательства существования какого-либо генетического механизма отсутствуют.

5.3 Аномалии иммуноглобулинов при заболеваниях с иммунологической недостаточностью

В последних исследованиях (Hong a. Good, 1967; Seligmann et al., 1967) было установлено, что иммуноглобулины некоторых больных, страдающих первичной иммунологической недостаточностью, не сцепленной с полом и с изменчивым началом и проявлением, имеют один или несколько из указанных признаков: характер полос в акриламидном геле очищенных LgG глобулинов; удивительная склонность к электрофоретической гомогенности; аномальное соотношение между λ- и К-цепями; недостаточная способность фиксировать комплемент при аггрегации (Pickering et al., 1968).

Поскольку вопрос о том, относятся ли такие аномалии иммуноглобулинов только к больным данных групп или они характерны и для других больных, не решен, важное значение имеет проведение подобных же исследований на иммуноглобулинах больных с инфантильной, сцепленной с полом агаммаглобулинемией.

5.4 Разграничение систем лимфоидных клеток как основа патогенеза заболеваний с иммунологической недостаточностью

Патогенетические механизмы заболеваний с иммунологической недостаточностью стали более понятными после экспериментальных наблюдений на птицах и млекопитающих, указавших на существование двух типов лимфоидных тканей. Одна система лимфоидных клеток является тимусзависимой и обусловливает иммунные реакции клеточного типа. Другая система от тимуса не зависит и дифференцируется в плазматические клетки, участвующие в синтезе иммуноглобулинов. У птиц эта популяция клеток дифференцируется в фабрициевой сумке. Существуют данные, что у млекопитающих сходную функцию выполняют отдельные лимфоэпителиальные образования типа пейеровых бляшек (Cooper et al., 1966). Изучение кроветворения, так же как и изучение развития и передвижения клеток в пределах лимфоидной системы, указывает на существование примордиальных стволовых клеток, которые в зависимости от влияний окружающей среды дифференцируются в эритроциты или миелоидные клетки, с одной стороны, или в лимфоидные стволовые клетки — с другой (Till a. McCulloch, 1961; Currie a. Trentin, 1967). Точно так же местные воздействия в тимусе или других участках могут определять конечную дифференцировку лимфоидных стволовых клеток (Good et al., 1957).

Для того чтобы показать, насколько эта схема применима при анализе патогенеза генетически контролируемых иммунологических заболеваний, следует более подробно обсудить три синдрома из приведенной выше классификации. У больных с инфантильной сцепленной с полом рецессивной агаммаглобулинемией имеются клеточные и функциональные нарушения тимуснезависимой системы, образующей иммуноглобулины. В противоположность этому, структура и функция их тимуса и тимусзависимой системы является нормальной. Больные с аплазией тимуса имеют нормальное число и структуру центров размножения, нормальное число плазматических клеток и нормальный уровень каждого из классов иммуноглобулинов. Однако тимусзависимые лимфоидные клетки у них отсутствуют (Huber et al., 1967). Можно предположить, что больные с аутосомной рецессивной алимфоцитарной агаммаглобулинемией, у которых имеются клеточные и функциональные нарушения обоих компонентов лимфоидной системы, обладают генетическими нарушениями, влияющими на развитие обеих систем клеток.

Эти нарушения могут проявляться на уровне лимфоидной стволовой клетки.

Отклонения от данной схемы можно объяснить некоторыми другими генетически контролируемыми и негенетическими аномалиями лимфоидной системы и ее функций, хотя это еще не всегда возможно при современном уровне знаний.

5.5 Иммунологическая недостаточность, вызванная вирусной или микоплазматической инфекцией

Негенетические процессы могут влиять на развитие иммунологической функции, например, у детей с длительным заболеванием краснухой.

В период выделения вируса у таких больных наблюдается заметно пониженное содержание IgG и повышенное содержание IgM (Soothill, 1966). Циркулирующие лимфоциты этих больных не отвечают пролиферацией при действии фитогемагглютинина, аллогенных лимфоцитов или чужеродных антигенов (Olsen et al., 1967).

Сходные нарушения реакции лимфоцитов при стимуляции этими же агентами можно вызвать путем инфицирования лимфоцитов *in vitro* вирусами кори, краснухи, болезни Ньюкастла или микоплазмой (Copperman a. Morton, 1966; Montgomery et al., 1967).

5.6 Аутоиммунитет и иммунологическая недостаточность

Аутоиммунные реакции возникают довольно часто при нескольких формах иммунологической недостаточности: инфантильной сцепленной с полом агаммаглобулинемии, первичных нарушениях иммуноглобулинов или агаммаглобулинемии и тимоме.

Заболеваемость ревматоидным артритом, дерматомиозитом, диффузным васкулитом и связанной с антителами гемолитической анемией среди этих больных выше приблизительно в 30 раз по сравнению со всем населением (Good et al., 1957; Good et al., 1964).

У близких и дальних родственников больных с первичными нарушениями иммуноглобулинов обнаружена необычно высокая частота клинических и (или) серологических признаков инфантильной сцепленной с полом агаммаглобулинемии.

5.7 Лимфосаркома и ретикулосаркома при синдромах иммунологической недостаточности

Малигнизация лимфоретикулярного аппарата возникает очень часто у больных с первичными нарушениями иммуноглобулинов, атаксией телеангиэктазией и синдромом Олдриха (Dent et al., 1968). Возможно, что склонность к развитию злокачественных опухолей у этих больных обусловлена отсутствием у них нормальной устойчивости к действию онкогенных агентов или неспособностью реагировать на опухольспецифичные антигены. Однако избирательная малигнизация лимфоретикулярного аппарата указывает на то, что возможны другие гипотезы для объяснения этой ассоциации. Решить вопрос о существовании или отсутствии предрасположенности к малигнизации других систем у этих больных можно будет на основе надежных статистических данных.

5.8 Рекомендации

1) В исследования больных с синдромами иммунологической недостаточности должны быть всегда включены следующие моменты:

а) семейные исследования на протяжении трех поколений при любых аномалиях иммуноглобулинов или их функции. Следует выяснить, состоят ли родители в кровном родстве, высокая частота которого указывает на аутосомное рецессивное наследование;

б) тщательное изучение наличия пренатальных инфекций или других пренатальных воздействий;

в) хромосомные анализы. Они должны быть проведены на клетках периферической крови, так же как и на клетках, взятых из некоторых других мест. Такие исследования могут представлять интерес сами по себе и могут помочь установить наличие химеризма. Из этих же соображений следует выяснить наличие близнецовости или ранее сделанных переливаний крови и изучить мозаицизм групп крови;

г) изучение сцепления или ассоциации с известными генетическими маркерами;

д) определение всех классов иммуноглобулинов и количественное изучение аномалий иммуноглобулинов у больных и родственников;

е) изучение у больных и родственников иммунных реакций к стандартному набору слабых и сильных антигенов;

ж) серийный подсчет циркулирующих лимфоцитов и изучение функции лимфоцитов по тестам *in vivo* и *in vitro*;

з) рентгенологическое исследование в области тимуса и биопсии прямой кишки и периферических лимфатических узлов. Посмертное исследование должно включать тимус и все лимфоидные органы.

2) Предложенную классификацию следует обсудить в комитете, в который войдут основные исследователи в этой области. Тем временем она должна быть подвергнута обсуждению.

3) Следует проводить международное совместное исследование больных с синдромами иммунологической недостаточности. Деятельность такой кооперативной группы, состоящей из сотрудников примерно 20 центров, может включать:

а) стандартизацию и, если необходимо, пересмотр номенклатуры;

б) стандартизацию анализа иммуноглобулинов и методов количественного определения иммунных реакций гуморального и клеточного типа. Можно создать список реактивов, которым будут пользоваться интересующиеся этим вопросом исследователи;

в) международный обмен патологическим материалом, что может облегчить сравнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

Barandum, D. et al. (1959) *Helv. med. Acta,* **26**, fasc. 2—4.
Barth, W. F. et al. (1965) *Amer. J. Med.,* **39**, 319.
Bruton, O. C. (1952) *Pediatrics,* **9**, 722.
Cattan, D. et al. (1966) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris,* **117**, 177.
Comings, D. E. (1965) *Arch. intern. Med.,* **115**, 79.
Cooper, M. D. et al. (1966). *Lancet,* **1**, 1388.
Copperman R. & Morton H. E. (1966) *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.),* **123**, 790.
Currie, V. L. & Trentin, J. J. (1967) *Develop. Biol.,* **15**, 395.
Dent et al. (1968) В кн.: Good, R. A. et al., ed. *The immunological deficiency diseases,* National Foundation Press.
Di George, A. M. (1965) *J. Pediat.,* **67**, 907.
Epstein, W. L. et al. (1966) *Int. Arch. Allergy,* **30**, 15.
Fudenberg, H. H. (1966) *Arthr. and Rheum.,* **9**, 464.
Fudenberg, H. H. et al. (1967) В кн.: Killander, J. ed., *Gamma globulins,* Nobel Symposium III, Stockholm, Almqvist & Wiksells, p. 585.
Fulginiti, V. A. et al. (1966) *Lancet,* **2**, 5.
Giedion A. von & Scheidegger J. J. (1957) *Helv. paediat. Acta,* **12**, 241.
Gitlin, D. & Craig, S. (1967) *Pediatrics,* **32**, 517.
Gitlin, D. et al. (1959) *Cellular and humoral aspects of the hypersensitivity states,* New York, Hoeber-Harper, p. 375.
Glanzmann, E. & Riniker, P. (1950) *Ann. Pédiat.,* **175**, 1.
Good, R. A. et al. (1957) *J. Lab. clin. Med.,* **49**, 343.

Good, R. A. & Zak, S. J. (1956) *Pediatrics*, **18**, 109.
Good, R. A. et al. (1962) *Progress in allegry, VI*, 187.
Good, R. A. et al. (1964) В кн.: Uhr, J. W., ed., *Streptococcus, rheumatic fever and glomerulonephritis*, Baltimore, Williams & Wilkins.
Good, R. A. et al. (1967) *Amer. J. Dis. Child.*, **114**, 477.
Heremans J. F. & Crabbe, P. (1967) В кн.: Good, R. A. et al., ed. *The immunological deficiency diseases*, National Foundation Press.
Hitzig, W. H. & Willi, H. (1961) *Schweiz. med. Wschr.*, **91**, 1625.
Hong, R. & Good, R. A. (1967) *Science*, **156**, 1102.
Hoyer, J. R. et al. (1967) *Medicine* (в печати).
Huber, J. et al. (1967) Arch. Dis. Childh., **42**, 190.
Janeway, C. et al. (1953) *Trans. Ass. Amer. Phycns*, **66**, 200.
Jeunet, F. & Good, R. A. (1968) В кн.: Good, R. A. et al. ed., *The immunological deficiency diseases*, National Foundation Press.
Kadowaki, R. I. et al. (1965) *Lancet*, **2**, 1152.
Meshaka, G. et al. (1966) *Etude des immunoglobulines dans l'ataxie telangiectasique*. В кн.: *Protides of the biological fluids*, XIV[e] Coll., Bruges, Elsevier, p. 715.
Montgomery, J. R. et al. (1967) *Science*, **157**, 1068.
Nezelof, C. et al. (1964) *Arch. franç. Pediat.*, **21**, 897.
Olson, G. B. et al. (1967) *Nature*, **214**, 695.
Peterson, R. D. A. et al. (1966) *Amer. J. Med.*, **41**, 342.
Pickering, R. et al. (1968) *Clin. exp. Immunol.*, **3**, 423.
Rockey, J. M. et al. (1964) *J. lab. clin. Med.*. **63**, 205.
Rosen, F. S. & Janeway, C. A. (1966) *New Eng. J. Med.*, **275**, 708, 769.
Seligmann, M. et al. (1967) *Rev. franç. Etud. clin. biol.*, **12**, 604.
Soothill, J. F. (1966) *Lancet*, **1**, 1385.
South, M. A. et al. (1968) Amer. J. Med., **44**, 168.
Stiehm, E. R. & McIntosh, R. M. (1967) *Clin. exp. Immunol.*, **2**, 179.
Till, J. E. & McCulloch, E. A. (1961) *Radiat. Res.*, **14**, 213.
Tobler, R. & Cottier, H. (1958) *Helv. paediat. Acta*, **13**, 313.
West, C. D. et al. (1962) *J. clin. Invest.*, **41**, 2054.

6. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В связи с тем что хотя бы некоторые формы иммунологической недостаточности имеют генетическую основу и у больных с такой недостаточностью наблюдается высокий уровень лимфоретикулярных злокачественных новообразований (раздел 5.7), становится ясным тот факт, что у таких больных существует генетическая предрасположенность к таким новообразованиям.

Вообще предполагается, что нарушения иммунологической функции у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, такими, как миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хроническая лимфоцитарная лейкемия и болезнь Ходжкина, возникают как вторичное следствие пролиферативных процессов. Однако следует рассмотреть возможность сущест-

вования первичного генетически контролируемого дефекта иммунологической функции. Некоторые признаки иммунологических нарушений при этих заболеваниях станут понятными, если их объяснить с точки зрения типов клеток, в основном принимающих участие в процессе заболевания.

Существуют сообщения о спорадических случаях концентрации в отдельных семьях лимфоретикулярных злокачественных новообразований при отсутствии видимой иммунологической недостаточности, но эти случаи совсем не обязательно говорят о наличии генетической основы.

При систематическом обследовании семей по одному из лимфопролиферативных заболеваний, макроглобулинемии Вальденстрема, найдена аномально высокая частота гомогенного IgM, аномальное содержание IgA и IgM и антигаммаглобулиновых факторов (Seligmann et al., 1967). Имеющиеся данные наводят на мысль о том, что в семейных случаях гомогенного IgM при наличии или отсутствии клинических симптомов нарушения структурного гена иммуноглобулина исключаются (Seligmann et al., 1963). У членов этих семей могут быть нарушены регуляторные механизмы синтеза иммуноглобулинов. Природа основного нарушения остается неизвестной, а формальный генетический анализ результатов провести невозможно, поскольку обнаружены многочисленные типы аномалий.

Недавно полученные данные указывают на возможность концентрации в семьях гомогенных IgG и IgA (Axelsson et al., 1965; Williams et al., 1967).

В связи с тем что генетических данных, касающихся описанных выше состояний, недостаточно в настоящее время, нельзя сделать определенных выводов, и рекомендуется проведение формального генетического анализа, подобного описанному в разделе 5.8.

Во всех этих случаях факторы окружающей среды должны накладываться на постулированную генетическую предрасположенность. Обязательное наличие как факторов окружающей среды, так и генетической чувствительности можно показать на примере патогенеза экспериментальных миелом у мышей, которые можно индуцировать введением минерального масла у мышей некоторых линий, таких, как BALB/c.

ЛИТЕРАТУРА

Axelsson, U. & Hallen, J. (1965) *Lancet,* **2**, 369.
Seligmann, M. et al. (1963) *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.),* **114**, 482.
Seligmann, M. et al. (1967) *Amer. J. Med.,* **43**, 66.
Williams, R. C. et al. (1967) *Ann. intern. Med.,* **67**, 309.

7. ГЕНЕТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По ряду причин научная группа не обсуждала подробно генетику аллергических заболеваний. Хотя считается общепризнанным существование семейных форм сенной лихорадки, астмы и других аллергических состояний, клинические синдромы описаны нечетко и отсутствуют известные биохимические или другие критерии, необходимые для достоверного генетического анализа. В связи с этим результаты проведенных исследований оказываются недостаточными для определенных выводов.

Аллергическое состояние часто связано с кожными реакциями немедленного типа с образованием волдырей и воспалений при введении аллергенов или кожно-сенсибилизирующих антител, что может быть продемонстрировано путем их пассивного переноса на кожу человека (реакция Праснитца — Кюстнера). Общепризнано, хотя и не доказано, что этот тип сенсибилизации является предпосылкой для возникновения клинического состояния. Дальнейшее усовершенствование методов, разработанных в недавних исследованиях по характеристике кожно-сенсибилизирующих антител, позволит провести генетический анализ этого типа сенсибилизации и более точно определить взаимосвязь между этим типом сенсибилизации и клиническими аллергическими состояниями.

Например, описан пятый класс иммуноглобулина (IgE), который у некоторых больных, по-видимому, обладает кожно-сенсибилизирующей активностью. Еще не установлено, все ли кожно-сенсибилизирующие антитела связаны с IgE и существует ли связь между клиническими аллергическими синдромами и наличием более высокого, чем в норме, уровня IgE или кожно-сенсибилизирующих антител. Необходимую информацию можно для этого получить при проведении генетических исследований синтеза IgE. В настоящее время разрабатывают многообещающие тесты *in vitro,* при помощи которых, по-видимому, можно определять кожно-сенсибилизирующие антитела. Тест, основанный на пассивной сенсибилизации лейкоцитов и выделении гистамина после добавления антигена, может оказаться более доступным, чем тест Шульца—Дейла, для которого необходима подвздошная кишка обезьян.

8. АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В широком смысле слова к аутоиммунным заболеваниям можно отнести такие заболевания, при которых аутоантитела или сенсибилизированные клетки могут вступать в реакцию

с тканями хозяина независимо от того, являются они причиной заболевания, его следствием или просто ему сопутствуют. Установлено, что аутоиммунные механизмы являются причинными факторами при различных экспериментальных заболеваниях (например, экспериментальный аллергический энцефаломиелит и экспериментальный тиреоидит). Хотя относительная роль циркулирующих антител и гиперчувствительности клеточного типа еще не ясна, можно предположить, что аутоиммунные механизмы играют патогенетическую роль в некоторых заболеваниях человека, в том числе:

а) связанной с антителами гемолитической анемии;

б) красной волчанке;

в) некоторых заболеваниях почек, таких, как хронический мембранный гломерулонефрит; и

г) некоторых эндокринных заболеваниях, таких, как болезнь Хасимото.

Предположение о том, что аутоиммунитет является причинным фактором у человека и при экспериментальных заболеваниях, подтвердилось после того, как была четко показана патогенетическая роль аутоантител не менее чем при двух экспериментальных формах заболевания почек (Steblay, 1962, 1963; Dixon et al., 1965). В опытах *in vitro* была также обнаружена цитотоксичность лимфоцитов по отношению к тканям хозяина.

8.1 Генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям

Существование генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям четко продемонстрировано на экспериментальных животных, например при аутоиммунной гемолитической анемии и гломерулонефрите у мышей, экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и экспериментальном тиреоидите у морских свинок. Чувствительность к аутоиммунным явлениям варьирует у разных линий мышей. Среди гибридов F_1, полученных от скрещивания высокочувствительной инбредной линии мышей с низкой чувствительной линией (например, NZB $\times$ NZW), отмечается высокий уровень аутоиммунного синдрома. с теми его признаками, которые характерны для пораженной родительской линии.

Хотя в отношении человека трудно оценить имеющиеся данные, поскольку произвести необходимые контрольные скрещивания невозможно, тем не менее в определенных семьях обнаружена выраженная концентрация аутоиммунных се-

рологических аномалий при наличии или отсутствии клинического заболевания. Какое влияние генотип оказывает на аутоиммунные реакции, неизвестно, но можно рассмотреть несколько возможностей. Возможно, существует генетически контролируемая чувствительность к действию инфекционного агента (раздел 10), такому, как вирус, который может вступать в реакцию с тканями хозяина, вызывая их антигенные изменения и аутоиммунные реакции. При определенном генотипе изменения антигенов хозяина могут возникать и в каком-нибудь другом случае, например при частичном разрушении нормальных компонентов ткани. С другой стороны, генетические факторы могут оказывать влияние и на саму иммунную реакцию. Предполагается существование генетической предрасположенности к иммунологической гиперреактивности «запрещенных клонов», что, возможно, и является механизмом аутоиммунитета. Маловероятным кажется, что аутоиммунный процесс начинается с освобождения ранее изолированного от взаимодействия с лимфоидным аппаратом антигена, так как, согласно последним данным, тиреоглобулин обычно присутствует в кровотоке в иммунологически определимых количествах.

В общем различия в чувствительности к аутоиммунитету делятся на две категории: 1) различия в образовании аутоантител или сенсибилизированных клеток и 2) различия в реактивности тканей-мишеней.

Различия в образовании аутоантител продемонстрировать достаточно просто. При аутоиммунном заболевании почек, индуцируемом у крыс путем иммунизации гомологичными белками почечных канальцев, нефрит вызывается циркулирующим иммунным комплексом. Заболевание легко вызвать у крыс линий Sprague-Dawley или Lewis, тогда как у крыс линии Buffalo антитела не образуются и у них не развивается нефрит (Watson a. Dixon, 1966). Линейные различия могут также иметь и более сложную природу.

Paterson (1963) в ходе экспериментов по индукции аллергического энцефаломиелита у крыс нескольких линий обнаружил, что у крыс линии Lewis образуются комплементфиксирующие антитела (вероятно, протективные) и заболевание не развивается, тогда как у крыс других линий можно легко получить экспериментальный аллергический энцефаломиелит без протективных антител.

Труднее изучить различия в реактивности тканей, которые, вероятно, связаны с различием в механизмах, вызывающих поражение. Однако четкие различия в чувствительности различных животных к иммунному нефриту обнаружены

после введения им антител против белков базальных мембран почек. Так, овцы оказались высокочувствительными, мыши — высокоустойчивыми, а у крыс была чувствительность промежуточного типа. Эти результаты соответствуют тем, которые получены при индукции аутоиммунного нефрита. Мыши различных линий по-разному реагируют на введение стандартного количества антипочечной (Masugi) сыворотки. У мышей линии Swiss и BALB/c развивается скоротечное заболевание, у мышей AKR — заболевание промежуточного типа, а мыши A/Jax не реагируют. Когда у мышей этих линий было изучено аутоиммунное заболевание почек, то оказалось, что все они синтезируют аутоантитела, но только у мышей линии Swiss и BALB/c развивается заболевание (Unanue et al., 1967).

8.2 Инфекционные агенты и аутоиммунные заболевания

Хотя пока нет оснований полагать, что все типы аутоиммунитета имеют единый механизм, недавние эксперименты указывают на возможное важное значение в этом процессе инфекционных агентов. Здесь могут иметь место иммунные реакции на инфекционные агенты или перекрестные реакции, например у стрептококков с антигенами сердца и почек. При «аутоиммунном» заболевании мышей линии NZB обнаружен вирус в селезенке и почках пораженных животных, и предварительные данные указывают на то, что это заболевание можно перенести с помощью ультрафильтратов селезенки. Если эти данные подтвердятся, то можно предполагать, что генетические механизмы определяют постоянную или «замедленную» вирусную инфекцию, что приводит к возникновению аутоиммунного заболевания. Baker и Hotchin (1967) показали, что постоянная инфекция вирусом LCM вызывает поражения почек, характерные для аутоиммунного заболевания.

Указания на возможную роль обычных непатогенных организмов в индукции аутоиммунитета встречаются также в результатах опытов на животных, у которых вызвана иммунологическая недостаточность (при помощи неонатальной тимэктомии, обработки кортизоном или реакции трансплантат против хозяина). При этом состоянии наблюдается аномально высокое число аутоиммунных серологических и патологических проявлений. Если животных с иммунологической недостаточностью содержат в стерильных условиях, то аутоиммунные проявления у них, по-видимому, возникают в меньшем числе и в более позднем возрасте, чем у животных, которые содержатся в обычных условиях (Guttman et al., 1967).

По аналогии с модельными опытами на животных и в свете высокого уровня аутоиммунных проявлений у больных с агаммаглобулинемией с поздним началом и у их близких родственников (раздел 5.6 и Fialkow et al., 1964) следовало бы предположить, что генетические аномалии у людей могут приводить либо к повышенной чувствительности, либо к аномальной реакции на такие патогенные агенты, как латентные вирусы (Fudenberg et al., 1962; Fudenberg a. Franklin, 1965). Эти генетические аномалии могут проявляться в избирательной иммунологической недостаточности к действию того или иного патогенного агента, а не в иммунологической гиперреактивности «запрещенных клонов». По-видимому, генетические факторы являются необходимой, но не достаточной причиной для развития аутоиммунного заболевания у человека, и возможно, что факторы внешней среды, такие, как облучение или лекарственное лечение, играют роль «спускового крючка», способствуя активации латентных вирусов или образованию аутоантигенов.

8.3 Рекомендации

1. Четкие различия в чувствительности к аутоиммунным заболеваниям животных различных видов и различных линий являются неоспоримыми. В связи с этим рекомендуется проведение дальнейшей работы в этом направлении. Там, где эти различия существуют, необходимо провести эксперименты, чтобы установить, определяются ли они способностью к образованию аутоантител или сенсибилизированных клеток или чувствительностью к аутоиммунному поражению.

2. Если у человека эти заболевания имеют неполную пенетрантность, то необходимы семейные исследования с участием трех поколений, чтобы установить, существует ли генетическая основа аутоиммунных заболеваний. Многие из рекомендаций раздела 5.8 применимы также к больным с аутоиммунитетом и членам их семей. Необходимо тщательное обследование больных перед рентгеновским облучением или лекарственным лечением.

3. Заслуживает также дальнейшего исследования возможность того, что аутоиммунные заболевания у экспериментальных животных и человека вызываются слабо выраженной вирусной или другими инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

Baker, F. D. & Hotchin, J. (1967) *Science,* **158**, 502.

Dixon, F. J. et al. (1965) В кн.: Grabar, P. & Miescher, P. ed. *Immunopathology, 4th International Symposium,* Basel, Schwabe.

Fialkow, P. J. et al. (1964) *Amer. J. Med.*, **36**, 188.
Fudenberg, H. H. et al. (1962) *Arthr. and Rheum.*, **5**, 565.
Fudenberg, H. H. & Franklin, E. C. (1965) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **124**, 884.
Guttman, P. H. et al. (1967) *Vox Sang.*, **12**, 329.
Paterson, P. Y. (1963) *J. exp. Med.*, **117**, 755.
Steblay R. W. (1962) *J. exp. Med.*, **116**, 253.
Steblay, R. W. (1963) *Nature* (Lond.), **197**, 1173.
Unanue, E. R. et al. (1967) *J. Immunol.*, **98**, 609.
Watson, J. I. & Dixon, F. J. (1966) *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), **121**, 216.

9. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента человека и животных является функциональной системой, состоящей из многочисленных взаимодействующих белков и ферментов. Серия последовательных иммунологических и химических процессов биологически усиливает иммунную реакцию и в конечном счете приводит к цитолитическому действию. Один из этих компонентов обладает γ-подвижностью, а другие — α- или β-подвижностью. Некоторые компоненты являются ферментами. Кроме того, в сыворотке имеется несколько ингибиторов, которые обеспечивают гомеостатическую защиту от возможных нарушений системы (Mayer, 1961; Wolstenholme a. Knight, 1965; Nelson, 1965; Müller-Eberhard et al., 1966; Rapp a. Borsos, 1966; Gewurz, 1968).

Современные методы позволяют количественно определить каждый компонент, а содержание четырех белков можно измерить с помощью количественных иммунохимических методов:

BC/B_1A	C′3
BF	C′4
BF	C′5
C′1q	(Hanauer a. Christian, 1967).

C′1q является 11S γ-глобулином, который взаимодействует со специфическим участком на инвариантном конце H-цепей определенных классов молекул иммуноглобулина, с чего и начинаются последовательные реакции системы комплемента.

Большинство важных биологических функций системы комплемента, в том числе иммунное прилипание, усиление фагоцитоза, образование хемотаксических и анафилатоксических веществ, завершается первыми четырьмя этапами в ряду последовательных реакций системы комплемента. Природа взаимодействия компонентов, действующих на последующих этапах, еще изучается и о их биологическом значе-

нии можно лишь высказать предположения. Сюда относятся дополнительные функции, ведущие к освобождению гистамина, образованию термостабильного хемотаксического фактора и цитолизу. Можно с уверенностью предсказать, что будут обнаружены генетически контролируемые нарушения этой системы и что некоторые из них будут иметь клиническое значение. Известные нарушения включают:

1) Отсутствие или нехватку пятого компонента у мышей (Rosenberg a. Tachibana, 1962; Herzenberg et al., 1963; Tachibana et al., 1963).

2) Отсутствие или нехватку шестого компонента у кроликов (Rother et al., 1966).

Полное отсутствие того или иного компонента комплемента выявляется только для тех компонентов, которые действуют на конечных стадиях, что, по-видимому, согласуется с филогенетическим постоянством этой системы. Обе упомянутые выше генетические аномалии животных наследуются, вероятно, как аутосомные рецессивные признаки. Доказательством того, что у мышей линии Rosenberg действительно не образуется нормального C′5 компонента, а у кроликов линии Rother и Biro — нормального C′6 компонента, служит тот факт, что эти животные способны вырабатывать антитела против этих компонентов комплемента.

3) Отсутствие C′1q у больных с иммунологической недостаточностью.

Jonsen и Kass (1957) в Швеции обнаружили, что у больных агаммаглобулинемией гемолитическая активность C′1 была низкой, но общий уровень комплемента был нормальным. Müller-Eberhard и Kunkel (1961) установили, что у некоторых больных с агаммаглобулинемией содержание 11S-компонента (C′1q) также может находиться на низком уровне. Этот вопрос был повторно исследован Gewurz et al. (1968), которые нашли, что при нескольких разных формах иммунологической недостаточности гемолитическая активность C′1 находится на постоянно низком уровне. Однако с помощью количественных иммунохимических методов было показано, что содержание C′1q оказывается очень низким у больных с аутосомной рецессивной лимфопенической агаммаглобулинемией и сцепленной с полом рецессивной лимфопенической иммунологической недостаточностью. Следовательно, активность первого компонента комплемента может быть аномально низкой в связи с генетическими нарушениями иммунологической функции, но содержание C′1q резко снижается только при лимфопенических формах иммунологи-

ческой недостаточности. Нормальное или почти нормальное содержание C′1q обнаружено при сцепленной с полом рецессивной агаммаглобулинемии. Тот факт, что мигрирующий в γ-области компонент системы комплемента имеется в невысокой концентрации при этих генетически контролируемых аномалиях лимфоидной системы, возможно, указывает на то, что C′1q является продуктом деятельности лимфоцитов. Однако еще следует установить, является ли это прямым или косвенным следствием действия гена.

4) Отсутствие гемолитической активности C′2 (аутосомно-рецессивное).

Silverstein (1960) впервые показал, что содержание C′2 компонента при этом заболевании очень низкое. Однако либо в количественном отношении наличие дефекта является несущественным для ограничения действия C′2 компонента, либо аберрантный продукт действия гена способен функционировать, так как связанные с действием комплемента процессы, такие, как иммунное прилипание, бактерицидная активность сыворотки или усиление фагоцитоза, не нарушены (Gewurz et al., 1966).

5) Генетическое нарушение комплемента (аутосомно-доминантное) при наследственном ангионевротическом отеке (Donaldson a. Rosen, 1964).

Donaldson и Evans (1963) показали, что биохимические нарушения при этом заболевании возникают в результате неспособности синтезировать ингибитор C′1 эстеразы, а C′1 эстераза в свою очередь вызывает спонтанную активацию C′4 и C′2 компонентов в жидкой фазе. Однако результаты недавних исследований указывают на существование неизвестных механизмов, которые могут способствовать развитию клинического заболевания (Pickering et al., 1967).

ЛИТЕРАТУРА

Donaldson, V. H. & Evans, R. R. (1963) *Amer. J. Med.*, **35**, 37.
Donaldson, V. H. & Rosen, F. S. (1964) *J. clin. Invest.*, **43**, 2204.
Gewurz, H. (1967) *Hosp. pract.*, **2**, 45.
Gewurz, H. et al. (1966). *Lancet*, **2**, 356.
Gewurz, H. et al. (1968) *Int. Arch. Allergy*, **33**, 368.
Hanauer, L. B. & Christian, C. L. (1967) *Amer. J. Med.*, **42**, 882.
Herzenberg, L. A. et al. (1963) *Genetics*, **48**, 711.
Jonsen, J. & Kass, E. (1957) *Acta path. microbiol. scand.*, **41**, 393.
Mayer, M. M. (1961) *Experimental immunochemistry*, 2nd ed., Springfield, Thomas, chapter 4.
Müller-Eberhard, H. J. & Kunkel H. G. (1961) *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), **106**, 291.

Müller-Eberhard, H. J. et al. (1966) *Arch. Path.*, **82**, 205.
Nelson, R. A. (1965) В кн.: Zweifach, B. W. et al., ed. *The Inflammatory process,* New York, Academy Press.
Pickering R. et al. (1968) *Clin. exp. Immunol.*, **3**, 423.
Rapp, H. J. & Borsos, T. (1966) *J. Amer. med. Ass.*, **198**, 1347.
Rosenberg, L. T. & Tachibana, D. K. (1962) *J. Immunol.*, **89**, 861.
Rother, K. et al. (1966) *J. exp. Med.*, **124**, 773.
Silverstein, A. M. (1960) *Blood*, **16**, 1338.
Tachibana, D. K. et al. (1963) *J. Immunol.*, **91**, 230.
Wolstenholme, G. E. W. & Knight, J., ed. (1965) *Symposium on complement,* London, Churchill (Ciba Foundation).

10. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ УСТОЙЧИВОСТИ К ДЕЙСТВИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ

Рассматривая устойчивость к инфекции с генетической точки зрения, следует помнить о двух аспектах проблемы: о генетически контролируемой изменчивости инфекционных агентов, что вызывает различия в их патогенности, и о генетически контролируемой изменчивости в устойчивости организма хозяина. Исход инфекции зависит от взаимодействия этих двух типов влияний и от воздействия факторов внешней среды, таких, как питание. Известно несколько генетических факторов, которые влияют на чувствительность хозяина или на устойчивость к отдельным инфекциям у животных и человека. Эти факторы охватывают все механизмы иммунитета в широком смысле этого слова. В случае с позвоночными следует проводить четкую границу между устойчивостью, которая определяется иммунными реакциями в более строгом смысле слова, т. е. реакциями иммуноглобулинов и (или) иммунокомпетентных клеток, и устойчивостью, которая от иммунных реакций не зависит.

Тем не менее здесь может наблюдаться синергетическое действие обоих типов механизма устойчивости, что и будет продемонстрировано на некоторых приводимых ниже примерах.

При дальнейшем анализе реакции хозяина следует различать устойчивость, определяемую одним основным генетическим фактором (одним цистроном или комплексом близко сцепленных генов), от устойчивости, определяемой многими генами. Когда устойчивость определяется одним фактором, то в популяции по признаку восприимчивости наблюдается бимодальное или тримодальное распределение, при этом некоторые особи оказываются более устойчивыми, чем

другие; в этом случае среди потомства от скрещивания чувствительных и устойчивых особей наблюдается расщепление по признаку устойчивости. Если же устойчивость определяется многими генами, то по признаку восприимчивости наблюдается непрерывное распределение и среди потомства нет четкого расщепления (Allison, 1965).

10.1 Наследственные различия в иммунных реакциях к инфекционным агентам

Различия в восприимчивости мышей нескольких линий к эктромелии (мышиная оспа), вероятно, связаны с различиями в интенсивности иммунного ответа, на что указывает определение нейтрализующих антител (Schell, 1960). Культивируемые макрофаги мышей линии C57BL (устойчивая линия) и мышей линии Hall Institute (восприимчивые) одинаково хорошо поддерживают размножение вируса мышиной оспы (Roberts, 1964).

Генетически контролируемые различия в восприимчивости к онкогенному вирусу у мышей, по-видимому, тесно связаны со степенью эффективности иммунных механизмов клеточного типа. Так, мыши линии C57BL обычно устойчивы к индуцированию опухоли после неонатального введения даже наиболее онкогенных штаммов вируса полиомы. Однако у неонатально тимэктомированных мышей этой линии после введения вируса полиомы развиваются множественные опухоли, а введение им сингенных клеток селезенки предотвращает возникновение опухолей (Law, 1966). У мышей линии C3H, у которых возникают множественные опухоли после введения высокоонкогенного штамма S вируса полиомы, развивается крайне мало опухолей после введения им слабо онкогенного штамма M вируса полиомы, но у неонатально тимэктомированных мышей линии C3H, зараженных штаммом M вируса, возникают множественные опухоли (Malmgren et al., 1964).

Подобно этому онкогенез, индуцируемый аденовирусом типа 12, становится возможным у мышей относительно устойчивой линии C3H и мышей более восприимчивой линии CBA после их неонатальной тимэктомии или обработки антилимфоцитарной сывороткой (Allison et al., 1967).

Таким образом, онкогенное действие вируса определяется взаимодействием трех основных факторов: генотипом хозяина, генотипом вируса и интенсивностью иммунной реакции к новообразованному опухолевому антигену, которая связана с первым фактором.

10.1.2 *Сальмонеллез мышей*

Анализ генетических факторов, контролирующих восприимчивость мышей к сальмонеллезной инфекции, дан в работе Gowen (1961). Результаты анализа показывают, что восприимчивость определяется действием многих генов, которые взаимодействуют с факторами вирулентности микробов, что и определяет сложную картину наследования. Облучение или обработка мышей кортизоном повышает их восприимчивость к заражению, так что здесь, вероятно, участвуют обычные иммунные реакции.

10.2 Наследственные различия в восприимчивости к заболеванию, которые проявляются на уровне макрофагов

10.2.1 *Арбовирусы группы В у мышей*

Согласно данным Sabin (1954), резко выраженные различия в восприимчивости к вирусу желтой лихорадки между мышами линии BSVS и Princeton (PRI) определяются одной парой генов, причем устойчивость доминантна. Мыши линии PRI устойчивы также и к ряду других вирусов группы В. Goodman и Koprowski (1962) показали, что размножение арбовирусов группы В происходит гораздо интенсивнее в культурах макрофагов восприимчивых мышей, чем в макрофагах мышей устойчивой линии. Возможно, макрофаги выполняют функцию барьера на пути распространения вирусов от исходного места внедрения, так что вероятность проникновения в организм и индуцирования летальной инфекции более высока для тех вирусов, которые способны размножаться в макрофагах.

10.2.2 *Вирус мышиного гепатита* (MHV).

По сообщениям Bang и Warwick (1960), мыши линии PRI гораздо более восприимчивы, чем мыши линии BSVS к летальной инфекции штаммов MHV. Анализ потомства, полученного от скрещивания этих линий, показал, что восприимчивость доминантна и определяется одним фактором. Культуры макрофагов восприимчивых мышей давали цитопатический эффект при инфицировании MHV, тогда как культуры макрофагов устойчивых мышей такого эффекта не да-

вали. Между этим типом наследственной устойчивости и приобретенным иммунитетом отмечается синергизм. У неонатально тимэктомированных мышей устойчивой линии BSVS развивалась летальная инфекция после заражения MHV (Allison, 1965).

10.3 Наследственные нарушения функции лейкоцитов, связанные с повышенной восприимчивостью к инфекции

10.3.1 *Заболевание алеутской норки*

Это спонтанно возникающее заболевание, которое передается при помощи свободных от клеток фильтратов и характеризуется гипергаммаглобулинемией, плазмоцитозом, сегментарным васкулитом, фибриноидным отложением в артериальных стенках и клубочках и пролиферацией желчного протока (Henson et al., 1962). При этом возможно выраженное увеличение концентрации специфического гамма-глобулинового компонента, напоминающее повышение концентрации белка моноклонального типа при миеломе (Porter et al., 1965). Норки, гомозиготные по рецессивному алеутскому гену (линия *аа*), гораздо более восприимчивы к этому заболеванию, чем другие норки. Padgett et al. (1964) показали, что в лейкоцитах норок линии *аа* содержатся аномальные гранулы. Сходное сочетание гипопигментации, аномальных лейкоцитов, аутосомно-рецессивного наследования и повышенной восприимчивости к заболеванию существует у не полностью альбинотического крупного рогатого скота Герфордской породы и при синдроме Chediak-Higashi у человека.

10.3.2 *Синдром Chediak-Higashi*

Это редкое заболевание детей, характеризующееся гипопигментацией кожи, волос и глаз и предрасположенностью к хроническим инфекциям. Некоторые лизосомные гранулы лейкоцитов увеличены и имеют аномальную форму, так же как и гранулы меланина (Windhorst et al., 1966; White, 1966). Следовательно, основное нарушение затрагивает, по-видимому, структуру цитоплазматических органелл во многих клетках организма, хотя биохимические основы этого процесса неизвестны. У большинства детей с этим синдромом, доживающих до десятилетнего возраста, развиваются некоторые типы ретикулезов (Dent et al., 1966).

10.3.3 *Хронический гранулематоз*

Это сцепленное с полом рецессивное заболевание, характеризующееся повышенной восприимчивостью в раннем возрасте к инфекции, вызываемой микроорганизмами с относительно низкой для нормальных индивидов вирулентностью (бактерии, грибки и вирусы). Нагноительные и гранулематозные воспалительные реакции возникают одновременно (Berendes et al., 1957; Carson et al., 1965). Содержание иммуноглобулинов и компонентов комплемента не изменяется, и способность к выработке опсонинов и замедленной гиперчувствительности также нормальна. В основном нарушается функция нейтрофилов, которые сохраняют обычную способность захватывать бактерии, вирусы и другие частицы, но не способны к их внутриклеточному разрушению.

Увеличенная активность гексозомонофосфатного шунта, которая обычно сопровождает нормальный процесс фагоцитоза, не наблюдается в лейкоцитах больных хроническим гранулематозом (Holmes et al., 1967). Baehner и Nathan (1967) разработали гистохимический тест, основанный на осаждении тетразолового красителя при действии НАД-Н-зависимой оксидазы после фагоцитоза. Этот краситель осаждается во время фагоцитоза нормальными лейкоцитами, но не лейкоцитами больных. Женщины — носительницы мутантного гена обладают двумя популяциями лейкоцитов, одна из которых осаждает после фагоцитоза краситель, а другая нет (Windhorst et al., 1967). Этого можно ожидать, исходя из случайного характера инактивации той или иной Х-хромосомы в разных клетках, согласно предположению, сделанному в работе Lyon. Способность лейкоцитов убивать захваченные бактерии находится у женщин-носительниц на промежуточном уровне по сравнению с нормальными индивидами и больными хроническим гранулематозом, а активность гексозомонофосфатного шунта после фагоцитоза у них также менее выражена, чем у нормальных индивидов, что позволяет идентифицировать носителей.

10.4 Другие наследственные различия в восприимчивости к инфекциям, по-видимому, не связанные с иммунными реакциями

10.4.1 *Малярия у человека*

Наиболее полно изучена устойчивость к *Plasmodium falciparum* у детей, гетерозиготных по гену серповидноклеточности (Allison, 1964). В данном случае мутация, вызывающая

замену одной аминокислоты в гемоглобине, делает маловероятным, чтобы малярийный паразит мог вызвать летальное заражение у детей младшего возраста. Благодаря отбору ген серповидноклеточности широко распространен среди населения некоторых стран, где малярия носит эндемичный характер.

У детей, проживающих в таких районах, различия в числе паразитов между детьми с геном серповидноклеточности и детьми, не обладающими этим геном, гораздо лучше выражены в возрастной группе от 1 года до 4 лет, чем в группе детей до 1 года. Это указывает на то, что устойчивость, обусловленная типом гемоглобина, усиливается при становлении приобретенного иммунитета. У детей школьного возраста и у взрослых действие приобретенного иммунитета является уже настолько сильным, что эффект устойчивости, обусловленный серповидноклеточным гемоглобином, нивелируется и обнаружить его более нельзя.

Сцепленный с полом ген недостаточности дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата также, вероятно, сообщает устойчивость против малярии, вызываемой *P. falciparum* (Gilles et al., 1967). Географическое распределение β-талассемии и других аномальных гемоглобинов (например, гемоглобина Е) указывает на возможность того, что то же самое справедливо и для этих генов.

Жители Западной Африки очень устойчивы к заражению *P. vivax*, и эта устойчивость обнаружена у их потомков — американских негров, которых заражали этим же паразитом или *P. knowlesi* (Boyd a. Stratman-Thomas, 1933; Milam a. Coggeshall, 1938). Этот тип устойчивости не зависит от наличия аномальных гемоглобинов или недостаточности дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата, и тип наследования здесь также неизвестен.

10.4.2 *Вирус гриппа у мышей*

Lindenmann et al. (1963) обнаружили, что мыши инбредной линии A2G более устойчивы, чем мыши других линий, к заражению несколькими штаммами вирусов гриппа и парагриппа. Титры вирусов в мозге или легких у мышей A2G были примерно в 100 раз ниже, чем у других мышей. В последующих экспериментах было установлено (Lindenmann, 1964), что устойчивость мышей A2G к вирусу гриппа определяется главным образом одним доминантным фактором.

10.4.3 *Группы крови и грипп у человека*

По сообщению McDonald и Zuckerman (1962), индивиды с группой крови 0 более восприимчивы, чем индивиды с группой А, к заражению штаммом А2 вируса гриппа, который был для данной популяции новым. Результаты последующих исследований подтвердили существование этой связи.

10.4.4 *Группы крови и оспа*

По данным Vogel et al. (1960), индивиды с группами крови В и 0, у которых в сыворотке имеются антитела против антигена А, могут обладать некоторой устойчивостью к действию вируса оспы, который, как предполагалось, содержит антиген, перекрестно реагирующий с групповым антигеном А. Однако в последующей работе (Harris et al., 1963) было установлено, что А-подобный антиген вируса коровьей оспы обязан своим происхождением куриному эмбриону, на котором выращивался вирус. В работах Pettenkofer et al. (1962) и Vogel и Chakravartti (1966) указывалось на более высокую частоту серьезных случаев заболевания оспой среди индивидов с группами крови А и АВ по сравнению с индивидами других групп. С другой стороны, Azevedo et al. (1964), Downie et al. (1966), Sukumaran et al. (1966) и Garlick (цит. по Azevedo) не подтвердили существования связи между серьезностью заболевания оспой и группами крови. Возможные объяснения этих противоречивых результатов обсуждаются Vogel и Chakravartti (1966).

10.4.5 *Миксоматоз у кроликов*

Работа Fenner и его сотрудников по миксоматозу является иллюстрацией роли наследственных факторов в устойчивости к инфекционному заболеванию в природных условиях (Fenner a. Ratcliffe, 1965). Когда вирус впервые ввели кроликам, он оказался высоковирулентным для данной популяции и более 95% зараженных животных погибли. Небольшая часть выживших кроликов размножилась, но некоторые особи из их потомства оставались еще восприимчивыми, в результате чего наблюдалась серия эпидемий. Однако когда кролики год за годом вылавливались и испытывались на устойчивость при условиях, исключающих действие антител, то обнаружили, что устойчивость популяции к заражению стандартной дозой вируса значительно возросла. Сам по себе вирус, выделенный от этих животных, оказался измененным

и менее вирулентным, чем исходный родительский штамм, но достаточно вирулентным для достижения высокой концентрации в коже зараженных животных, что обеспечивало постоянную его передачу в естественных условиях.

10.4.6 *Вирус лейкемии Гросса у мышей*

По данным Lilly и др. (1964), четыре линии мышей, высокочувствительных к лейкемии, вызываемой вирусом Гросса (C58, AKR, C57BR и C3H), обладают одним и тем же основным локусом гистосовместимости ($H_{2к}$). Среди гибридов F2, полученных от скрещивания между устойчивой (H_{2b}) и восприимчивой ($H_{2к}$) линиями, высоковосприимчивыми к лейкемии оказались только мыши, гомозиготные по локусу $H_{2к}$.

10.4.7 *Вирусы лейкоза птиц*

По данным некоторых авторов, различия в восприимчивости к вирусам лейкоза птиц определяются одним основным генетическим фактором. Один аутосомный доминантный фактор определяет высокую восприимчивость к вирусу лейкоза RAV-1 или к псевдотипу RSV (RAV-1) вируса саркомы Рауса, растущего в присутствии этого вируса-помощника. Эта восприимчивость не зависит от приобретенного иммунитета, так как проявляется в онкогенезе только что вылупленных цыплят или в трансформации растущих в культуре клеток куриного эмбриона (Crittenden et al., 1964). Второй, независимый, аутосомный фактор определяет восприимчивость к другому члену группы вирусов лейкоза птиц и соответствующему псевдотипу вируса Рауса RSV (RAV-2) (Rubin, 1965).

ЛИТЕРАТУРА

Allison, A. C. (1964) *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **29**, 137.

Allison, A. C. (1965) *Arch. ges. Virusforsch.*, p. 280.

Allison, A. C., Berman, L. H. & Sevey, R. H. (1967) *Nature (Lond.)*, **215**, 185.

Azevedo, E. et al. (1964) *Amer. J. hum. Genet.*, **16**, 451.

Baehner, P. L. & Nathan, D. G. (1967) *Science*, **155**, 835.

Bang, F. B. & Warwick, A. (1960) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **46**, 1065.

Berendes, H. et al. (1957) *Minn. Med.*, **40**, 309.

Boyd, M. F. & Stratman-Thomas W. K. (1933) *Amer. J. Hyg.*, **18**, 485.

Carson, M. J. et al. (1965) *Pediatrics*, **35**, 405.

Crittenden, L. B. et al. (1964) *Intern. Conf. Avian Tumor Viruses, Monogr. 17*, Washington, National Cancer Inst.

Dent, P. B. et al. (1966) *Lab. Invest.*, **15**, 1634.
Downie, A. W. et al. (1965) *Bull. Wld Hlth Org.*, **33**, 623.
Fenner, F. & Ratcliffe, F. N. (1965) *Myxomatosis*, London, Cambridge University Press.
Gilles, H. M. et al. (1967) *Lancet*, **1**, 138.
Goodman, T. & Koprowski, H. (1962) *J. cell. comp. Physiol.*, **59**, 333.
Gowen, J. W. (1961) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **91**, 689.
Harris, R. et al. (1963) *Acta genet.* (Basel), **13**, 44.
Henson, J. B. et al. (1962) *J. exp. Med.*, **116**, 357.
Holmes, B. et al. (1967) *J. clin. Invest.*, **47**, 1432.
Law, W. (1966) *Cancer Res.*, **26**, 551.
Lilly, F. et al. (1964) *Lancet*, **2**, 1207.
Lindenmann, J. (1964) *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), **116**, 506.
Lindenmann, J. et al. (1963) *J. Immunol.*, **90**, 942.
Malmgren, R. A. et al. (1964) *J. nat. Cancer Inst.*, **33**, 101.
McDonald, J. C. & Zuckerman, A. C. (1962) *Brit. med. J.*, **2**, 89.
Milam, F. & Coggeshall, L. T. (1938) *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **18**, 331.
Padgett, G. A. et al. (1964) *Genetics*, **49**, 505.
Pettenkofer, H. J. et al. (1962) *Nature (Lond.)*, **193**, 444.
Porter, D. D. et al. (1965) *Blood*, **25**, 736.
Roberts, J. A. (1964) *J. Immunol.*, **92**, 837.
Rubin, H. (1965) *Virology*, **26**, 270.
Sabin, A. B. (1954) *Ass. Res. nerv. Dis. Proc.*, **33**, 57.
Schell, K. (1960) *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, **38**, 271.
Sukumaran, P. K. et al. (1966) *Indian J. med. Sci.*, **20**, 119.
Vogel, F. et al. (1960) *Acta genet. (Basel)*, **10**, 267.
Vogel, F. & Chakravartti, M. R. (1966) *Humangenetik*, **3**, 166.
White, J. G. (1966) *Blood* , **28**, 143.
Windhorst, D. B. et al. (1966) *Science*, **151**, 81.
Windhorst, D. B. et al. (1967) *Lancet*, **1**, 737.

11. ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хотя генетический контроль иммунных реакций очень сложен, за последние годы наши знания в этой области значительно пополнились, и сейчас возможен успешный генетический анализ некоторых изучаемых реакций. Различные типы этих реакций, которые могут находиться под контролем отдельных генетических факторов, указаны в разделе 1. Иммунные реакции являются особенно благодарным материалом для биологических исследований. В результате хорошо охарактеризованного взаимодействия клеточных систем и совместной активности различных типов клеток образуются специфические, биологически активные и идентифицируемые химическими методами продукты. К этим реакциям относятся также контролируемое размножение и дифференцировка клеток. Следует провести дальнейший детальный анализ каждого из этих этапов и их генетического контроля. Если бы в наличии имелись мутантные животные с недостаточным или измененным функционированием на различных этапах

иммунных реакций, то это облегчило бы анализ этих реакций, как это было в случае изучения метаболических реакций. С помощью некоторых мутантов, например по системе комплемента (раздел 9), уже получена полезная информация. Возможно, что других мутантных животных будет трудно разводить вследствие их повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям, но здесь может помочь содержание животных в стерильных условиях.

2. Одно из основных достижений за последние несколько лет — это установление аминокислотной последовательности нескольких полипептидных цепей иммуноглобулинов. Это позволило сделать несколько предварительных выводов о генетическом контроле синтеза иммуноглобулина, что суммировано в разделе 2. По-видимому, механизм этого контроля отличается от того, что известно для других биологических систем. Следует проводить дальнейшие интенсивные исследования вариантов структуры иммуноглобулинов у человека и нескольких видов млекопитающих и проводить дополнительные сравнения иммуноглобулинов у многих видов животных. Это может расширить наши знания о размахе изменчивости или гомологии иммуноглобулинов и облегчить выбор теории генетического контроля синтеза иммуноглобулинов.

3. У экспериментальных животных, так же как и у человека, возможны более точные исследования генетически контролируемых отклонений в иммунных реакциях, особенно в тех случаях, когда используются антигенные детерминанты известной структуры. Эксперименты следует проводить таким образом, чтобы получить максимум возможной информации о тех этапах иммунологических реакций, которые находятся под контролем изучаемых генов. В таком анализе могут помочь критерии, указанные в разделе 4.2.

4. Точных данных о генетическом контроле иммунных реакций у человека очень мало. Необходимо вести дальнейшую работу в нескольких различных направлениях. Наблюдение больных с иммунологической недостаточностью должно быть по возможности полным, с тем чтобы оно могло позволить проводить достоверное сравнение больных, изучаемых в различных учреждениях. Специальные рекомендации даны в разделе 5.8. Рекомендуется также использовать международную классификацию заболеваний с иммунологической недостаточностью, а для обсуждения предлагается система, изложенная в разделе 5.2. Рекомендуется создать организацию, облегчающую международный обмен информацией. Функции, которые могла бы выполнять такая организация, указаны в разделе 5.8.

5. Современные знания о генетических факторах при аутоиммунных заболеваниях, лимфопролиферативных заболеваниях и аллергии ограничены и неточны. Для существенного прогресса генетического анализа в данных областях необходима более точная качественная и количественная характеристика факторов, участвующих в патогенезе этих заболеваний. Некоторые специальные предложения, которые могут помочь при работе в этом направлении, указаны в разделах 6.7 и 8.3.

6. Известно несколько генетически контролируемых признаков, которые влияют на устойчивость к заболеванию у человека и экспериментальных животных (раздел 10). При анализе таких признаков необходимо установить, какие из них влияют на иммунные реакции (образование специфических иммуноглобулинов или иммунокомпетентных клеток) и какие действуют посредством другого механизма. Эти факторы заслуживают дальнейшего изучения, так как они помогают установить роль различных типов иммунитета в предотвращении заболевания и имеют также важное применение в популяционной генетике и эпидемиологии.

7. Очевидно, что за последние несколько лет иммунология стала большой и быстро развивающейся областью общей биологии. Иммунология не только получает, но и в равной мере вносит свой вклад во многие другие области, особенно в биохимию, генетику, биологию клетки, патологию и медицину. Иммунология имеет свои собственные методы и концепции, и сейчас ощущается серьезная нехватка опытных кадров как для исследовательской работы, так и для преподавания. Дальнейший прогресс в исследовательской работе и обучении может быть ускорен после административного признания того факта, что иммунология является самостоятельной дисциплиной, как это было в случае с генетикой. Введение в университетах профессорских ставок по иммунологии может способствовать развитию этого предмета и облегчит свободный обмен опытом с другими дисциплинами — от молекулярной биологии до медицины.

Перевод с английского *О. В. Рохлина*
Ответственный за редактирование *Р. С. Незлин*

Заказ 2492 Типография № 32